Apoio:

Abbott
A Promise for Life

Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias

Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias

Editoras
Elza Márcia Targas Yacubian
Guilca Contreras-Caicedo
Loreto Ríos-Pohl

ALADE

Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias

Editoras
Elza Márcia Targas Yacubian
Guilca Contreras-Caicedo
Loreto Ríos-Pohl

Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias
Copyright © 2014 – Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl

No se permite reproducir toda o alguna parte de esta publicación, cualquiera que sea el medio o sistema empleado, sin el permiso previo de la Editora, quedando los infractores sujeitos a las sanciones de Ley.

Reservados todos los derechos de esta edición a:

Leitura Médica Ltda.
Proyecto Gráfico y Arte: Deive Passos
Calle Rui Barbosa, 649
Bela Vista – São Paulo, SP
CEP 01326-010 – Telefax: (11) 3151-2144
E-mail: lmedica@lmedica.com.br

Datos Internacionales de Catalogación en la Publicación (CIP)

Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias/editoras
Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl – São Paulo :
Leitura Médica Ltda., 2014.
Varios colaboradores.
Bibliografia
ISBN 978-85-61125-98-1

1. Epilepsia – Tratamiento 2. Antiepilépticos
3. Fármacos I. Yacubian, Elza Márcia Targas.
II. Contreras-Caicedo, Guilca. III. Ríos-Pohl, Loreto.

Índice del catálogo sistemático:
1. Epilepsias : Tratamiento farmacológico : Medicina

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Profesora Adjunta Libre-docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra. Profesora de Neurología del Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Loreto Ríos-Pohl

Neuróloga - Infantil. Profesora Adjunta de la Universidad de Chile. Jefe del laboratorio EEG Centro Avanzado Clínica Las Condes (CAE). Liga Chilena Contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Colaboradores

Alicia Bogacz
Neuróloga y Neurofisióloga. Integrante de la Sección de Epilepsia del Instituto de Neurología, Montevideo, Uruguay.

Américo Ceiki Sakamoto
Profesor Titular de Neurología del Departamento de Neurología de la Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

André Palmini
Neurólogo y Neurofisiólogo Clínico. Profesor del Departamento de Medicina Interna de la División de Neurología de la Faculdade de Medicina de la Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Jefe del Servicio de Neurología y Director Científico del Programa de Cirugía de Epilepsia del Hospital São Lucas de la PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Profesor Titular de Neurología del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carmen Lisa Jorge
Asistente Doctora de la Clínica Neurológica del Instituto Central del Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Elza Márcia Targas Yacubian
Profesora Adjunta Libre-docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Érika Viana
Neurológa de la División de Neurología del Departamento de Medicina Interna de la Faculdade de Medicina de la PUCRS y del Programa de Cirugía de Epilepsia y Grupo de Estudios en Neuropsiquiatría del Servicio de Neurología del Hospital São Lucas de la PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil.

Fernando Cendes
Profesor Titular del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo
Neuropediatra. Profesora de Neurología del Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Iscia Lopes Cendes
Profesora Titular del Departamento de Genética Médica de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Jaderson Costa da Costa
Profesor Titular de Neurología de la Falcutad de Medicina de la Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Jefe del Servicio de Neurología del Hospital São Lucas de PUCRS. Director médico del Programa de Cirugía de Epilepsia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

José Luiz Dias Gherpelli
Profesor de Neurología. Asistente del Servicio de Neurología Infantil de la Clínica Neurológica del Instituto Central del Hospital das Clínicas de la Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Letícia Pereira de Brito Sampaio
Asistente Doctora de Neuropediatría de la División de Clínica Neurológica del Hospital das Clínicas de la Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Loreto Ríos-Pohl
Neuróloga - Infantil. Profesora Adjunta de la Universidad de Chile. Jefe del laboratorio EEG Centro Avanzado Clínica Las Condes (CAE). Liga Chilena Contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Luciano de Paola
Servicio de EEG y epilepsia - Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. EPICENTRO - Centro de Atendimento Integral de Epilepsia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná, Brasil.

Luis Carlos Mayor
Director de la Clínica de Epilepsia del Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo
Asistente Doctor de la Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias del Departamento de Neurología y Neurocirugía de la Universidade Federal de São Paulo. Coordinador del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, Brasil.

Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello
Profesor Titular de Neurofisiologia, Departamento de Fisiología de la Escola Paulista de Medicina de la Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Maria Elisa Calcagnotto
Profesora Doctora del Departamento de Bioquímica de la Universidade Federal do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Maria Luiza G. de Manreza
Asistente Doctora de la División de Neurología Clínica de la Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Marilisa Mantovani Guerreiro
Profesora Titular de Neurología Infantil del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Patricia Braga
Maestría en Ciencias Médicas, Profesora Adjunta de Neurología, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Patricia Saidón
Sección de Epilepsia de la División de Neurología del Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas del Instituto de Biología Celular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Silvia Kochen
Sección de Epilepsia de la División de Neurología del Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas del Instituto de Biología Celular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Valentín Sainz Costa
Profesor de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Vera Cristina Terra
Asistente Doctora del Hospital de Clínicas de la Universidade Federal do Paraná. EPICENTRO - Centro Atendimento Integral de Epilepsia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná, Brasil.

Índice

Parte 1 - Bases para la terapéutica con fármacos antiepilépticos

Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica 19

Clasificación de las Crisis Epilépticas (1981) 20
Clasificación de los Síndromes Epilépticos (1989) 23
Clasificación de las crisis epilépticas y las epilepsias (2001) 25
Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias (2010) 27
Informe de la Comisión de la ILAE sobre la clasificación y terminología de las epilepsias (2013) 32

Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos 35

Farmacología, farmacocinética y farmacodinámica 35
Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación 35
Concepto de biodisponibilidad - Área bajo la curva 35
Distribución - concepto de volumen de distribución 38
Importancia de conocer los volúmenes de distribución de los fármacos antiepilépticos 38
Unión a proteínas plasmáticas 39
Eliminación - Depuración renal 39
Implicancias del concepto de vida media de eliminación 39
Biotransformación 40
Óxidos de areno, "síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes" y malformaciones fetales 41
Inducción enzimática 43
Inhibición enzimática 44
Farmacocinética linear y no linear 44
Tolerancia 44
Toxicidad 45
Metabolismo de los fármacos antiepilépticos a lo largo de la vida 45
Niveles séricos - Concepto de rango terapeútico 46
Momento para la toma de niveles plasmáticos 48

Evolución de la terapéutica medicamentosa de las epilepsias 51

Parte 2 - El período empírico. Los fármacos antiepilépticos tradicionales

Fenobarbital. Un fármaco efectivo más de un siglo después de su descubrimiento 59

Mecanismos de acción 59
Datos farmacocinéticos 60
Interacciones medicamentosas 60
Eficacia 60
Tolerabilidad 61
Teratogenicidad 62
Retirada del fenobarbital 63
Única dosis diaria 63
Indicaciones del fenobarbital 63
Costo 63

Fenitoína. Explorando la estructura molecular de los barbitúricos 65
Estructura química 65
Mecanismos de acción 66
Uso clínico 66
Farmacocinética 68
Interacciones medicamentosas 68
Efectos adversos 70
Efectos relacionados a la dosis 70
Efectos relacionados a la administración 70
Reacciones idiosincráticas 70
Efectos tardíos o adversos crónicos 70
Reacciones hematológicas y deficiencia de folato 71
Disturbios endocrinológicos 71
Disturbios inmunológicos 71
Atrofia cerebelar 71
Efectos sobre la actividad eléctrica cerebral 72
Uso en mujeres 72
Fosfenitoína 72

Carbamazepina. El desarrollo a partir de los psicotrópicos 75
Estructura química 75
Mecanismo de acción 75
Absorción y vía de administración 76
Distribución en varios tejidos 76
Metabolito activo 76
Metabolismo y excreción 76
Eliminación (vida media) 77
Depuración plasmática 77
Interacción de fármacos 77
Espectro de actividad e indicaciones primarias 78
Dosis y frecuencia 78
Presentación usual 79
Otras formulaciones 79
Monitoreo de niveles séricos y concentraciones terapéuticas 79
Reacciones adversas importantes 79

Valproato. El amplio espectro de un disolvente 81
Estructura química 81
Mecanismos de acción 81
Uso clínico 83
Formas de administración 84
Distribución 86
Metabolismo 87
Medición de los niveles séricos 87
Interacción con otros medicamentos 88
Efectos adversos 90
Efectos relacionados a la dosis 90
Reacciones idiosincráticas 93

Benzodiacepinas. Efectos ansiolíticos y antiepilépticos 97
Estructura química 97
Mecanismos de acción 97
Efecto en modelos animales 99
Efecto en humanos 99
Farmacocinética y formas de administración 99
Dosificación de niveles plasmáticos 100
Interacciones farmacológicas 100
Tolerabilidad 102
Tolerancia 103
Uso clínico 103
Situaciones especiales 105

Parte 3 - Explorando los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos

Desarrollo de nuevas estructuras moleculares 111
Mecanismos de acción 113
Neurotrofinas, adenosina y NPY - ¿Antiepilépticos endógenos? 113
Vía de señalización celular - ¿Nuevos objetivos intracelulares? 115
Ácido gama-aminobutírico y glutamato. Moléculas de acción de los antiepilépticos exógenos 115
¿El bloqueo de canales de Ca^{++} y Na^{+} explica todo? 117

Los fármacos antiepilépticos desarrollados a partir de modificaciones moleculares de compuestos con reconocida eficacia

Oxcarbazepina. Grandes diferencias después de una pequeña alteración molecular 121
Mecanismos de acción 122
Farmacocinética 122
Eficacia 123
Monoterapia 123
Politerapia 124
Tolerabilidad 124
Otros potenciales efectos adversos 125
Uso clínico 125

Parte 4 - Los fármacos antiepilépticos con nuevas estructuras moleculares

Lamotrigina. La acción prolongada de un bloqueador de los canales de sodio 131
Introducción 131
Estructura química 131
Mecanismos de acción 131
Farmacocinética 132
Interacción con otros medicamentos 133
Uso clínico 134
Efectos adversos 137

Exacerbación de crisis 138
Formas de administración 139
Medición de niveles séricos 140

Vigabatrina. Potenciación gabaérgica mediante la inhibición enzimática irreversible 143
Estructura química 143
Mecanismos de acción 143
Uso clínico 144
Niveles séricos 146
Farmacocinética 147
Interacciones medicamentosas 147
Efectos adversos 147

Topiramato. Múltiples mecanismos de acción de un derivado sulfamato 151
Farmacología 151
Mecanismos de acción 151
Farmacocinética 152
Interacción medicamentosa 152
Eficacia clínica 153
Epilepsia de inicio reciente 157
Estado de mal epiléptico 159
Seguridad y tolerabilidad 160
Conducta ante los efectos adversos 163
Otras indicaciones 163
Presentaciones y dosis 163
Prevención de epilepsia en poblaciones de riesgo 165

Gabapentina. Una molécula no metabolizada 171
Estructura química 171
Mecanismo de acción 171
Acción en modelos animales 172
Uso clínico 173
Farmacocinética 173
Formas de administración 174
Efectos adversos 175
Carcinogénesis y Mutagénesis 176
Teratogenicidad 176
Reproducción 176

Pregabalina. Sucedáneo de la gabapentina con mayor eficacia en crisis parciales 179
Mecanismos de acción 179
Acción en modelos animales 180
Farmacocinética 180
Eficacia 181
Metodología 181
Resultados 182
Efectos adversos 184
Ventajas 185
Indicaciones 185

Posología ... 185
Precauciones ... 185

Lacosamida. Un bloqueador de canales de sodio con perfil farmacocinético próximo a lo ideal ... 189
Introducción ... 189
Estructura química ... 189
Mecanismos de acción ... 189
Indicaciones ... 190
Presentaciones ... 190
Dosis ... 190
Ampollas ... 191
Dosis en pacientes con falla renal ... 191
LCM en pacientes con falla hepática ... 191
Farmacocinética ... 191
Interacciones medicamentosas ... 191
Efectos secundarios ... 191
Precauciones ... 192

Levetiracetam. Fármaco de amplio espectro y alta seguridad ... 193
Introducción ... 193
Farmacología ... 193
Farmacocinética ... 194
Interacciones farmacodinámicas ... 195
Indicaciones ... 195
Dosis y administración ... 195
Efectos adversos ... 196
Factores positivos a considerar ... 197
Usos promisorios (no autorizados) en situaciones especiales o en síndromes específicos ... 198

Parte 5 - La eficacia en algunas situaciones

Dietas cetogénicas y otras alternativas terapéuticas ... 207
Dietas cetogénicas ... 207
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ... 214
Inmunoglobulinas ... 217
Piridoxina (vitamina B6) ... 218
Sultiame ... 221
Acetazolamida ... 223
Bromuros ... 226
Piracetam ... 229

Parte 6 - La programación terapéutica

¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos? ... 235
Tratamiento de la primera crisis no provocada: diferencias regionales ... 235
Aspectos que influyen en la decisión de iniciar el tratamiento ... 236

¡No existen evidencias de que crisis "atraen"crisis! ... 237
Recurrencia después de la primera crisis en niños ... 237
Recurrencia en niños ... 238
¿Los fármacos antiepilépticos modifican la recurrencia en niños? ... 238
Riesgo de recurrencia después de la primera crisis ... 238
Riesgo asociado a los fármacos antiepilépticos ... 239
Criterios para iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos ... 239

Estrategias medicamentosas en las epilepsias parciales. Papel de los diagnósticos sindrómicos y subsindrómicos ... 241
Epidemiología del control de las crisis epilépticas en las epilepsias parciales ... 243
Desencadenantes de las crisis: conocidos y desconocidos, evitables e inevitables ... 244
Principios básicos de la farmacocinética para el uso adecuado de los fármacos antiepilépticos y planificación de las dosis ... 246
Niveles séricos: ¿cuándo solicitarlos y cómo interpretarlos? ... 247
Conducta práctica en las epilepsias parciales ... 248
Cuando las crisis siguen siendo refractarias al tratamiento farmacológico ... 250

Cuando interrumpir el tratamiento antiepiléptico ... 253
Introducción ... 253
Preguntas y respuestas hasta ahora disponibles ... 253

El tratamiento en condiciones especiales ... 267
Uso de fármacos antiepilépticos en el embarazo y la lactancia ... 267
Anticoncepción y fármacos antiepilépticos ... 270
Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia renal ... 270
Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia hepática ... 271
Uso de fármacos antiepilépticos en individuos ancianos ... 271

Epilepsias refractarias ... 275
Introducción ... 275
¿Que es la epilepsia refractaria? ... 275
¿Cuántos pacientes tienen epilepsia refractaria? ... 276
¿Cuáles son las epilepsias refractarias? ... 277
¿Que es pseudorefractariedad? ... 278
¿Cual es la historia natural de las epilepsias refractarias? ... 279
Mecanismos involucrados en la refractariedad ... 280
Alteración de los sitios de acción de los fármacos antiepilépticos ... 280
Proteínas transportadoras de múltiples fármacos antiepilépticos ... 281
Otras hipótesis ... 283

Introducción

El impacto del desarrollo tecnológico en la caracterización de las crisis y síndromes epilépticos, como el uso de video-electroencefalografía y varias técnicas de neuroimagen estructural y funcional está siendo acompañado por esfuerzos considerables en el campo de la investigación básica dirigidos a entender los procesos que intervienen en la epileptogénesis y nuevas moléculas de fármacos que modifiquen estos mecanismos fisiopatológicos.

En las últimas décadas, han surgido muchos nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs) y varios otros se encuentran en diversas etapas de desarrollo de todo el mundo, por lo que los profesionales que tratan a pacientes con epilepsia encuentran dificultades para seguir este desarrollo.

Este libro es el producto del esfuerzo de un grupo de investigadores de Latinoamérica que buscan actualizar, de manera sencilla, directa y práctica, el tratamiento farmacológico de las epilepsias. Se hace hincapié en los principales aspectos de cada fármaco, como mecanismos de acción, aspectos farmacocinéticos, uso clínico, interacciones medicamentosas y efectos adversos.

Los datos aquí contenidos permiten la aplicación del primero de los principios básicos en el tratamiento de las epilepsias, es decir, que el tratamiento farmacológico debe aspirar al completo control de crisis, lo que podría lograrse en aproximadamente el 70% de los casos. Los pacientes que, después de un año de tratamiento con FAEs, siguen presentando crisis, deben ser referidos a un centro de epilepsia y si persisten crisis incapacitantes después de dos años de tratamiento farmacológico adecuado se debe evaluar la posibilidad del tratamiento quirúrgico. Se utiliza el intervalo de dos años, que puede ser menor en niños y en pacientes con encefalopatías epilépticas, debido a la experiencia acumulada que sugiere que después de

este tiempo, es poco probable que ocurran modificaciones de la frecuencia de crisis cuando intenta cambiar los FAEs y el resultado del tratamiento quirúrgico depende, por otro lado, de la duración de la epilepsia y de las consecuencias cognitivas y psicosociales de crisis persistentes. En los pacientes que, a pesar de la utilización de todas las alternativas terapéuticas, continúan teniendo crisis epilépticas, se debe enfatizar que no hay necesidad del control de todas las crisis parciales simples y crisis generalizadas no convulsivas que no interfieren sustancialmente con las actividades de la vida diaria cuando los regímenes de medicamentos causan malestar y discapacidad. En pacientes con retraso intelectual y crisis multifocales que exigen supervisión constante, un evento crítico puede ser preferible a niveles de FAEs que afecten a la función cognitiva, lo que puede empeorar aún más la calidad de vida. Cuando todos los ensayos farmacológicos no modificaron la frecuencia o intensidad de las crisis, o los efectos tóxicos son intolerables, incluso con niveles de FAEs por debajo de los necesarios para influir significativamente en el patrón de las crisis, puede ser beneficioso disminuir, e incluso procesar la interrupción de los medicamentos antiepilépticos. En algunos pacientes esta conducta puede mejorar la frecuencia de las crisis. En otros, la retirada de los FAEs no empeorará la condición epiléptica, pero el paciente se liberará de las píldoras y de los efectos adversos. Ocho años después de la segunda edición en portugués, en los distintos capítulos, abordamos los FAEs de primera, segunda y tercera generaciones, respetando el desarrollo histórico de los diferentes agentes y terminamos con una discusión de la planificación del tratamiento y resultados de investigación con propuestas sobre los mecanismos implicados en la refractariedad a los FAEs.

Elza Márcia Targas Yacubian
Guilca Contreras-Caicedo
Loreto Ríos-Pohl

São Paulo, julio de 2014.

Parte 1

Bases para la terapéutica con fármacos antiepilépticos

1. **Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica**
   Vera Cristina Terra
   Américo Ceiki Sakamoto
2. **Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos**
   Elza Márcia Targas Yacubian
3. **Evolución de la terapéutica medicamentosa de las epilepsias**
   Elza Márcia Targas Yacubian

1 Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica

Vera Cristina Terra

Asistente Doctora del Hospital de Clínicas de la Universidade Federal do Paraná. EPICENTRO - Centro Atendimento Integral de Epilepsia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná, Brasil.

Américo Ceiki Sakamoto

Profesor Titular de Neurología del Departamento de Neurología de la Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Actualmente, se estima que hay más de 50 millones de personas con epilepsia en el mundo, la mayoría viviendo en países en desarrollo, donde la calidad de vida es peor y la incidencia de infecciones del sistema nervioso central (SNC), es mayor[1].

En la población mundial, la prevalencia de epilepsia se encuentra entre 1,5 y 30 casos por cada mil habitantes[2]. De acuerdo a un estudio realizado en San José de Río Preto (SP), la prevalencia de epilepsia activa acumulada es de 18,6 casos por mil habitantes, disminuyendo a 8,2 por mil en los casos de epilepsia activa, en la que se produce al menos una crisis durante los últimos dos años[3]. Desde el siglo 19, esta alta incidencia hizo surgir la necesidad de clasificar los diferentes tipos clínicos de fenómenos epilépticos[4]. Varios intentos se hicieron hasta que en 1969 se desarrolló una clasificación por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), revisada en 1981, dando lugar a la clasificación de las crisis Epilépticas[5]. En esta, la determinación del tipo de crisis se basa en la asociación de los hallazgos eletroclínicos. En 1985 se publicó la propuesta de la clasificación de los síndromes epilépticos, que fue revisada en 1989[6,7]. Aunque esta clasificación se ha utilizado ampliamente, algunos estudios epidemiológicos realizados para determinar la frecuencia de los diferentes tipos de crisis epilépticas mostraron que un gran porcentaje de pacientes no se podían ubicar adecuadamente en la Clasificación de 1989, especialmente cuando se trataba de niños en el primer año de vida (hasta un 27% de los casos no pudo ser clasificado)[8] o los adultos con crisis nocturnas (34% de los casos no clasificados, siendo generalmente incluidos en las categorías no especificadas)[9,10]. Algunos autores han informado de dificultades para incluir a los pacientes con epilepsia aparentemente criptogénica, pero que no tienen todos los criterios para el diagnóstico en uno de los síndromes descritos en la clasificación[11,12]. Con el avance de las investigaciones en el área de la epileptología, nuevos diagnósticos sindromáticos se han descrito y las diferencias entre ellos comenzaron a ocurrir. Varios autores han propuesto un cambio en la clasificación de las crisis y síndromes epilépticos. Sin embargo, no esta claro cómo se debe realizar esta nueva clasificación, sobre todo cuando se considera que la mayoría de los pacientes con epilepsia son evaluados por neurólogos generales y no por epileptólogos, lo que dificulta la inclusión de los pacientes en síndromes muy específicos. Otra dificultad a ser considerada con la nueva clasificación, es cuáles exámenes complementarios se deben realizar, ya que, incluso con el creciente uso de la neuroimagen y los estudios genéticos, éstos siguen siendo poco disponibles para uso poblacional[13]. Una de las propuestas que ha surgido en la última década es que las crisis sean descritas considerando únicamente

su fenomenología clínica, y no deben ser analizados en una primera fase los exámenes adicionales tales como el electroencefalograma (EEG) o estudios de imagen[14,15]. Estos serían evaluados sólo con la clasificación sindromática. Tal conducta evitaría el establecimiento de una relación directa entre un determinado tipo de crisis epiléptica con un síndrome epiléptico. Esta propuesta de clasificación no fue bien aceptada y la ILAE sugirió la formación de un comité en busca de una mejor definición de las crisis y síndromes epilépticos. Por lo tanto, nuevas propuestas surgieron el 2001, revisadas con más detalle el 2010 y 2013[16-25].

La epilepsia no es una entidad única, existe alguna variación en la definición de los términos de epilepsia y crisis epilépticas. Una definición precisa de ambos términos es importante para la correcta comunicación entre profesionales de la salud, legisladores, educadores y la seguridad social. Así que en la actualidad se utilizan las siguientes definiciones:

1. **Crisis epiléptica:** término que deriva del griego y significa ser poseído, como si una entidad externa invadiese al individuo, sorprendiéndolo. Puede ser utilizado para cualquier evento súbito y severo. Por lo tanto, una crisis epiléptica es un evento transitorio, autolimitado, con inicio y fin determinados (excepto en la situación de estado de mal epiléptico), con signos y síntomas claros, pero con una amplia variabilidad de manifestaciones dependiendo del lugar de inicio de la crisis en el sistema nervioso central. Los síntomas clínicos pueden ser objetivos o subjetivos (esto previamente definido como psíquico). Los síntomas cognitivos pueden estar relacionados con la percepción, la atención, la emoción, la memoria, la ejecución, la praxis o el lenguaje[16]. Una crisis epiléptica consta de dos o más fenómenos que se producen de forma secuencial o de forma simultánea, que resulta de una actividad neuronal hipersincronizada y generalmente autolimitada[17].
2. **Epilepsia:** ocurrencia de al menos una crisis epiléptica asociada a una disfunción cerebral duradera que lleva a una mayor probabilidad de futuras crisis y alteraciones neurobiológicas, cognitivas y sociales[16].
3. **Síndrome epiléptico:** los signos y síntomas que pueden ser clínicos (como la historia, la edad de inicio, tipos de crisis y el modo de manifestación de estos, carácter progresivo o no, hallazgos neurológicos y neuropsicológicos), los resultados de los exámenes adicionales tales como EEG y estudios de neuroimagen, mecanismos fisiopatológicos y las bases genéticas definen un síndrome epiléptico[6,7,15].

Clasificación de las Crisis Epilépticas (1981)

La Clasificación de las Crisis Epilépticas de 1981[5] considera dos grupos principales de crisis epilépticas: focales o parciales y generalizadas.

Crisis epilépticas focales o parciales

Son aquellas en las que los hallazgos clínicos y electroencefalográficos iniciales sugieren la activación de un grupo de neuronas en una parte de un hemisferio cerebral. Se subdividen en crisis parciales simples (sin pérdida de consciencia), crisis parciales complejas (con pérdida parcial o completa de la consciencia) y crisis parciales simples o complejas que evolucionan a crisis secundariamente generalizadas. Así, para que la crisis puede ser clasificada como parcial, debe ser posible evaluar el estado de consciencia durante las manifestaciones clínicas. Este hecho complica la clasificación de las crisis epilépticas en pacientes con discapacidad cognitiva moderada o grave, así como en los niños y los recién nacidos, donde el nivel de consciencia no puede ser adecuadamente evaluado[17]. Las crisis parciales simples y complejas se subdividen según su presentación, sobre la base de los síntomas clínicos iniciales (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas parciales según la Liga Internacional contra la Epilepsia[5]

Tipo de crisis clínica	Patrón electroencefalográfico
Crisis parciales simples Con signos motores Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales Con síntomas autonómicos Con síntomas psíquicos Con ilusiones Con alucinaciones estructuradas	Descargas epileptiformes intericticales focales contralaterales. EEG ictal iniciando con descargas contralaterales en el área cortical correspondiente a los síntomas clínicos.
Crisis parciales complejas Inicio parcial simple, seguido de pérdida de la consciencia Con pérdida de la consciencia desde el inicio	Descargas epileptiformes intericticales focales unilaterales o biltarales, generalmente asincrónicas. EEG ictal con descargas unilaterales o bilaterales, difusas o focales en las regiones temporales o frontales y temporales.
Crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas Crisis parciales simples que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas Crisis parciales simples que evolucionan a parciales complejas y luego a crisis tónico-clónicas generalizadas	Descargas epileptiforme intericticales focales unilaterales o bilaterales, generalmente asincrónicas. EEG ictal con descargas unilaterales o bilaterales, difusas o focales que se tornan rápidamente generalizadas.

Los hallazgos electroencefalográficos intericticales e ictales se utilizan para comprobar el compromiso focal del cerebro, siendo restringido a un hemisferio o una región. Aunque esta clasificación admite afectación bilateral intericticial, debe ser predominantemente asíncrona. El EEG ictal puede evolucionar hacia un compromiso difuso, aunque el inicio debe ser focal y contralateral a los datos semiológicos.

Crisis epilépticas generalizadas

Las crisis epilépticas generalizadas son aquellas en las que desde el inicio los hallazgos clínicos y electroencefalográficos sugieren la participación de los dos hemisferios cerebrales, es decir, los signos motores y patrones electroencefalográficos son bilaterales. Así como las crisis parciales, las crisis generalizadas también pueden subdividirse y clasificarse en convulsivas y no convulsivas (Tabla 2).

Las crisis no convulsivas son aquellas en las que no hay un fenómeno motor muy evidente, predominando la alteración de la consciencia, como ocurre en las crisis de ausencia y de ausencia atípica. Estas podrían estar asociadas o no con automatismos. Las crisis generalizadas convulsivas son aquellas en las que el síntoma motor es predominante, pudiendo haber o no alteración de la consciencia.

El patrón electroencefalográfico ictal encontrado es bilateral, relativamente simétrico, sugiriendo un compromiso relativamente difuso del encéfalo.

Tabla 2. Clasificación de las crisis epilépticas generalizadas según la Liga Internacional contra la Epilepsia[5]

Tipo clínico de crisis	Patrón electroencefalográfico
Crisis de ausencia Apenas con pérdida de conscienca Con discretos componentes clónicos Con componentes atónicos Con componentes tónicos Con automatismos Con componentes autonómicos Combinación de los anteriores	Actividad de base normal. Interictal: complejos generalizados de espícula-onda de 2 a 4 Hz. EEG ictal con complejos generalizados de epícula-onda de 2 a 4 Hz regulares y simétricos.
Crisis de ausencia atípica Cambios de tono más pronunciados; inicio y final menos abruptos	Actividad de base generalmente anormal y EEG interictal con complejos onda aguda-onda lenta irregulares, más lentos o más rápidos, bilaterales, más asimétricos. EEG ictal más heterogéneo, pudiendo incluir complejos de onda aguda-onda lenta irregulares, actividad rápida u otras actividades paroxísticas, bilaterales, más usualmente asimétricas.
Crisis mioclónicas	EEG interictal e ictal con complejos de poliespículas-onda, espícula-onda u onda aguda-onda lenta.
Crisis clónicas	EEG interictal con descargas de tipo espícula-onda o poliespículas-onda. EEG ictal con actividad rápida o rítmica (10 Hz o más) y ondas lentas. Ocasionalmente con complejos de espícula-onda.
Crisis tónicas	EEG interictal con descargas más o menos rítmicas de onda aguda-onda lenta, algunas veces asimétricas. EEG ictal con actividad rápida (9 a 10 Hz o más) y rítmica de bajo voltaje, que disminuye en frecuencia y aumenta en amplitud.
Crisis tónico-clónicas	EEG interictal con descargas de poliespículas-onda o espícula-onda. EEG ictal con actividad rápida (9 a 10 Hz), rítmica y de baja amplitud, que disminuye en frecuencia y aumenta en voltaje, interrumpida por ondas lentas en la fase clónica.
Crisis atónicas	EEG interictal con poliespículas y ondas lentas. EEG ictal con poliespículas y ondas lentas o actividad rápida de baja amplitud.
Combinación de las anteriores	Múltiples patrones.

Crisis epilépticas indeterminadas

Aunque la clasificación descrita abarca la mayoría de las crisis epilépticas, algunos factores dificultan la inclusión de muchos pacientes en cualquiera de sus categorías, existiendo por lo tanto, la necesidad de crear un grupo de crisis indeterminadas[5].

En este grupo se incluyen todas las crisis que no pueden ser clasificadas correctamente por la presencia de datos inadecuados o incompletos. Hay varios factores que podrían contribuir a complicar la clasificación de las crisis, como la falta de disponibilidad de EEG para el diagnóstico de la epilepsia, o en los casos en que no existe una descripción detallada de las crisis por el paciente o por los testigos. Por otro lado, el EEG normal podría hacer que sea imposible determinar con precisión el tipo de crisis, no permitiendo diferenciar una crisis focal de una generalizada. Un ejemplo de esta dificultad sería la descripción de crisis en las que el paciente permanece con arresto del comportamiento y pérdida de consciencia durante un corto período de tiempo. Esta descripción podría corresponder a una crisis parcial compleja o una crisis de ausencia, es decir, a una epilepsia focal o generalizada, cuyas implicaciones clínicas y terapéuticas serían totalmente diferentes. La ausencia de elementos específicos en el EEG imposibilitaría la clasificación correcta del caso.

Otro factor limitante para el uso de esta clasificación sería la participación de ambos hemisferios cerebrales de forma muy rápida, dificultando la definición de un inicio focal. El uso cada vez más amplio del monitoreo videoeletroencefalográfico ha demostrado que crisis del lóbulo frontal pueden manifestarse como crisis tónicas rápidamente bilaterales, a menudo simétricas, con cambios electroencefalográficos también bilaterales y relativamente simétricos, las cuales desaparecen por completo después de la resección cortical, comprobando su inicio focal. Otros ejemplos son las crisis del lóbulo frontal que imitan a las crisis de ausencia, pero que también pueden ser abolidas por resecciones focales.

Adendum

La clasificación de las crisis epilépticas de 1981 también propone algunas modificaciones para su uso en situaciones específicas, como los pacientes con crisis poco frecuentes, crisis relacionadas con eventos precipitantes (como el alcohol y la privación de sueño) y crisis reflejas [5].

El estado de mal epiléptico se define como aquella condición en la cual las crisis persisten por un período de tiempo suficiente o se presentan de forma repetitiva, imposibilitando la recuperación de la consciencia. Tal estado se divide en focal y generalizado. La epilepsia parcial continua se refiere a un estado de mal epiléptico motor con compromiso bastante localizado [5].

Clasificación de los Síndromes Epilépticos (1989)

El propósito de la clasificación de los síndromes epilépticos fue de alguna forma suplementar la clasificación de las crisis y agrupar a los pacientes que tenían los mismos signos, síntomas, etiología, factores precipitantes, severidad, ritmo circadiano y pronóstico[6,7]. Fue prevista la migración de los pacientes entre los síndromes, dependiendo de su evolución y los nuevos datos que surgían durante su investigación.

Así como las crisis epilépticas, los síndromes se dividieron en focales, generalizados e indeterminados, y en cuanto a la etiología en idiopáticos, criptogénicos, y sintomáticos (Tabla 3). Los síndromes epilépticos focales son aquellos en los que la semiología ictal y los resultados de los estudios complementarios indican un inicio localizado. En los síndromes generalizados, los signos y los síntomas sugieren un inicio difuso, mientras que en los síndromes indeterminados no hay datos para definirlos.

Tabla 3. Clasificación de los síndromes epilépticos según la Liga Internacional contra la Epilepsia [7].

Grupo de síndromes	Síndromes epilépticos
Focales o parciales	
Idiopáticos (relacionados con la edad)	Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos rolándicos Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales Epilepsia primaria de la lectura Otras
Sintomáticos	Lóbulo frontal Lóbulo temporal Lóbulo parietal Lóbulo occipital Síndrome de Kojewnikow Epilepsias reflejas
Criptogénicos	
Generalizados	
Idiopáticos (relacionados con la edad)	Convulsiones neonatales familiares benignas Convulsiones neonatales benignas Epilepsia mioclónica benigna de la infancia Epilepsia de ausencias infantiles (picnolepsia) Epilepsia de ausencias juveniles Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia sólo con crisis de gran mal al despertar Otras Epilepsias provocadas por métodos específicos
Idiopáticos y/o sintomáticos	Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclónica-astática Epilepsia con crisis de ausencias mioclónicas
Sintomáticos	Etiología específica Etiología inespecífica Encefalopatía mioclónica precoz Encefalopatía epiléptica de la infancia con brote-supresión Encefalopatía mioclónica precoz
Indeterminados (focales o generalizados)	
Con crisis focales y generalizadas	Crisis neonatales Epilepsia mioclónica severa de la infancia Epilepsia con espícula-onda continua durante el sueño Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) Otras
Sin características focales o generalizadas bien definidas	
Síndromes especiales	
Crisis relacionadas a ciertas circunstáncias	Convulsión febril Otras (estrés, alcohol, privación de sueño, etc.)
Crisis o estado de mal epiléptico aislado, aparentemente no provocado	
Epilepsia caracterizada por crisis con modos específicos de precipitación	
Epilepsia parcial continua progresiva crónica de la infancia	

Esta clasificación contiene dos apéndices para situaciones especiales: las epilepsias sintomáticas generalizadas de etiologías específicas (malformaciones del sistema nervioso central, como en el síndrome de Aicardi y enfermedades metabólicas) y las crisis precipitadas por situaciones especiales (como la lectura, el pensamiento, la memoria, los estímulos táctiles y sonoros entre otros).

Mientras que nuevas propuestas se vienen realizando en la última década, las clasificaciones que aún son vigentes se describen en la Tabla 3, tanto en lo que respecta a las crisis epilépticas[5] como a los síndromes epilépticos[6,7].

Clasificación de las crisis epilépticas y las epilepsias (2001)

En el 2001, se lanzó una propuesta para clasificar las crisis y síndromes epilépticos, cuyo esquema diagnóstico se basó en cinco ejes organizados para definir el diagnóstico descriptivo de cada paciente. Los ejes se organizaron con una complejidad progresiva, pudiéndose completar sólo los ejes conocidos[19].

Eje 1: contiene la descripción de la semiología ictal basada en el glosario de términos descriptivos, de acuerdo a la secuencia de las manifestaciones observadas durante la crisis, con grados variables de complejidad[19]. Este glosario de términos descriptivos de la semiología ictal fue propuesto con la iniciativa de estandarizar la terminología que los profesionales de la salud utilizan para describir los signos y síntomas reportados en las consultas clínicas por los pacientes y familiares. En este glosario, se optó por consolidar el término focal, ya que no se utiliza la denominación de crisis parciales previamente utilizada en la clasificación de las crisis de 1981.

Eje 2: abarca los tipos de crisis epilépticas. Se podía proporcionar la ubicación de la región epileptogénica sospechosa, descripción del evento precipitante en los casos de epilepsia refleja o en pacientes con estado de mal epiléptico. Se mantuvieron las definiciones de los tipos de crisis epilépticas tal como se utilizaron en la clasificación de 1981, con algunos cambios en la estructura general:

1. Para las crisis generalizadas fueron distinguidas dos grupos de crisis clónicas (con y sin características tónicas asociadas) e incluídos los términos espasmos, mioclonías palpebrales y mioclono negativo (episodios cortos de atonía muscular).
2. Para las crisis focales fueron sustituídos los términos crisis parciales complejas por crisis focales motoras con automatismo, divididas en típicas (más comunes en la epilepsia del lóbulo temporal) e hipercinéticas (más comunes en las epilepsias del lóbulo frontal). Fueron también incluídas las crisis con mioclonías negativas focales, crisis motoras inhibitorias y crisis gelásticas.
3. También se agregaron en la clasificación, y no como un adendum, el estado de mal epiléptico focal o generalizado, y se especificaron los estímulos precipitantes para las crisis reflejas.

Eje 3: se basa en una lista de síndromes epilépticos descritos, aunque se aceptó que algunos pacientes no pueden ser incluídos en ninguno de los síndromes reconocidos.

Eje 4: intenta especificar la etiología de la epilepsia, siempre que sea posible, teniendo en cuenta las enfermedades que normalmente se asocian con crisis o síndromes epilépticos.

Por último, el eje 5 tiene como objetivo definir el impacto de la epilepsia en la calidad de vida del paciente.

De este modo, la crisis pasaron a ser categorizadas por una lista de los diferentes tipos de crisis, siendo por tanto, una clasificación basada en las características clínicas de los eventos. Estas fueron divididas en tres grandes subgrupos: aisladas o autolimitadas, crisis repetitivas o estado de mal epiléptico y crisis reflejas (relacionadas a un factor precipitante) (Tabla 4)[19].

Tabla 4. Propuesta de clasificación de las crisis epilépticas (2001) [19]

Crisis autolimitadas

1. Crisis generalizadas
- Tónico-clónicas: incluyendo las variaciones con inicio clónico o mioclónico
- Clónicas:
  - Con características tónicas
  - Sin características tónicas
- Crisis de ausencia típica
- Crisis de ausencia atípica
- Crisis de ausencia mioclónica
- Crisis tónicas
- Espasmos
- Mioclonía palpebral
  - Con ausencia
  - Sin ausencia
- Crisis reflejas en síndromes epilépticos generalizados

2. Crisis focales
- Crisis focales sensitivas
  - Con síntomas sensoriales elementales (ej.: crisis del lóbulo parietal u occipital)
  - Con síntomas sensoriales experienciales (ej.: crisis de la unión temporo-parieto-occipital)
- Crisis focales motoras
  - Con signos motores clónicos elementales
  - Con crisis motoras tónicas asimétricas (ej.: crisis del área motora suplementaria)
  - Con automatismos típicos (ej.: crisis mesiales del lóbulo temporal)
  - Con automatismos hipercinéticos
  - Con mioclonías negativas focales
  - Crisis motora inhibitoria

3. Crisis gelásticas

4. Crisis hemiclónicas
- Crisis secundariamente generalizadas

5. Crisis reflejas en síndromes epilépticos focales

6. Crisis epilépticas continuas
- Estado de mal epiléptico generalizado
  - Tónico-clónico
  - Clónico
  - Tónico
  - Ausencia
  - Mioclónico
- Estado de mal epiléptico focal
  - Epilepsia parcial continua de Kojevnikov
  - Aura continua
  - Límbico (estado de mal psicomotor)
  - Hemiconvulsivo con hemiparesia

7. Estímulos precipitantes para crisis reflejas
- Estímulos visuales
  - Luz intermitente: especificar a que color si es posible
  - Patrones
  - Otros estímulos visuales
- Pensamientos
- Músicas
- Alimentación
- Praxia
- Somatosensitivos
- Propioceptivos
- Lectura
- Agua caliente
- Susto (sobresalto)

Las crisis focales serían aquellas en las que la semiología ictal inicial indicaba o era consistente con la activación de sólo una parte de un hemisferio cerebral, mientras que en las crisis generalizadas la semiología ictal sugería o era consistente con la participación de al menos parte de los dos hemisferios cerebrales.

Los términos que describen la semiología ictal se dividieron en:

- Motores: implican de alguna forma la musculatura y pueden ser positivos (un aumento de la contracción normal) o negativos (disminución de la función normal). Algunos ejemplos incluyen la contracción tónica, la postura distónica, marcha Jacksoniana, astática o atónica, automatismos, gelástica. Estos términos pueden ser modificados por otros (como automatismos oroalimentarios o manuales).
- No motores: auras, síntomas sensoriales o cognitivos (comprometiendo la percepción, la atención, la emoción, la memoria y las funciones ejecutivas).
- Eventos autonómicos: cardiovasculares, gastrointestinales, vasomotores o de la función termorregulatoria.
- Modificadores somatotópicos: lateralizados, partes del cuerpo, axiales, relacionados a un miembro.
- Modificadores o descriptores de las crisis: incidencia, regularidad, agrupamiento (*cluster*), factores precipitantes, dependencia de un determinado estado, catameniales.
- Duración: autolimitada o estado de mal epiléptico.
- Severidad: intensidad de las crisis.
- Pródromo: síntoma o síntomas clínicos que anticipan el inicio de una enfermedad.
- Fenómenos post-ictales: lateralizadores, no lateralizadores, compromiso de la cognición, amnesia anterógrada o retrógrada, psicosis.

Teniendo en cuenta los síndromes epilépticos, esta propuesta de 2001 trajo algunos cambios. Así por ejemplo, los síndromes criptogénicos pasaron a ser denominados síndromes probablemente sintomáticos. Se incluyeron en la clasificación síndromes como el de Ohtahara y el de Hemiconvulsíon-hemiplejía-epilepsia (HHE), además de síndromes que aún estaban por definirse como el estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas, la epilepsia focal migratoria precoz de la infancia, las epilepsias generalizadas con crisis febriles plus y la epilepsia focal familiar con focos variables. La epilepsia mioclónica severa pasó a ser denominada síndrome de Dravet, las epilepsias focales sintomáticas fueron divididas en límbicas y neocorticales, se crea el término epilepsia generalizada idiopática con fenotipos variables, que abarcaba las epilepsias generalizadas idiopáticas iniciadas en la adolescencia: la epilepsia de ausencia juvenil, la epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas. Otro cambio importante fue la división de las epilepsias occipitales de la infancia en precoz (tipo Panayiotopoulos) y tardía (tipo Gastaut). La epilepsia primaria a la lectura, previamente clasificada entre las epilepsias focales idiopáticas, pasó a figurar entre las epilepsias reflejas (Tabla 5).

Aunque esta clasificación ha significado un gran avance en las discusiones sobre la mejor forma de establecer la nomenclatura y la organización de las crisis y síndromes epilépticos, nuevos cambios surgieron[20] y, en el 2010, una nueva propuesta fue publicada por la comisión de la ILAE[21].

Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias (2010)

En el 2010, la comisión responsable para la clasificación y terminología de las crisis y síndromes epilépticos de la ILAE publicó una nueva revisión de los conceptos, terminología y abordaje de las epilepsias[21]. Según la Comisión, la clasificación

Tabla 5. Propuesta de clasificación de los síndrome epilépticos y condiciones relacionadas[19]

Epilepsia neonatal benigna familiar
Encefalopatía mioclónica temprana
Epilepsia neonatal familiar benigna
Epilepsia neonatal benigna (no familiar)
Epilepsia mioclónica benigna del lactante
Síndrome de Ohtahara
Epilepsia parcial migratoria precoz de la infancia*
Síndrome de West
Síndrome de Dravet
Síndrome hemiconvulsión-hemiplejá-epilepsia (HHE)
Estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas*
Epilepsia benigna de la infancia con espículas centrotemporales
Epilepsia benigna de la infancia occipital temprana (tipo Panayiotopoulos)
Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Epilespia con crisis mioclónicas-astáticas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
Epilepsia con espícula-onda continua durante el sueño lento
Epilepsia de ausencia infantil
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia generalizada idiopática con fenotipos variables
Epilepsia de ausencia juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas
Epilepsias reflejas
Epilepsia idiopática occipital fotosensible
Otras epilepsias sensitivas visuales
Epilepsia primaria de la lectura
Crisis de sobresalto
Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal
Epilepsia temporal familiar
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus*
Epilepsia focal familiar con focos variables*
Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)
Epilepsias límbicas
Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal
Epilepsia mesial del lóbulo temporal por etiología específica
Otros tipos definidos por la localización y la etiología
Epilepsias neocorticales
Síndrome de Rasmussen
Otros tipos definidos por localización y etiología
Condiciones con crisis epilépticas que no implican el diagnóstico de epilepsia
Crisis neonatales benignas
Crisis febriles
Crisis reflejas
Crisis en la abstinencia de alcohol
Crisis inducidas por medicamentos u otros químicos
Crisis post-traumáticas inmediatas o precoces
Crisis única o agrupadas (cluster) aisladas
Crisis de baja recurrencia (oligoepilepsia)

Síndromes en desarrollo*

debe ser revisada constantemente para reflejar, con claridad, todos los avances de la investigación básica y clínica en la epilepsia, permitiendo así su incorporación a la práctica clínica[21].

En esa revisión, el concepto de crisis generalizadas fue modificado por crisis que comienzan en algún lugar, pero con rápida propagación por redes neuronales distribuídas bilateralmente, con la posible participación de estructuras corticales y subcorticales, pero sin que necesariamente requiera la participación de toda la superficie cortical. En tal sentido pasó a ser admitido que las crisis generalizadas pueden tener manifestaciones asimétricas.

Las crisis focales fueron definidas como crisis que involucran inicialmente sólo un hemisferio cerebral de forma localizada o difusa en ese hemisferio, pudiendo iniciarse en las estructuras subcorticales. Cada tipo de crisis tiene un inicio ictal consistente con un patrón de propagación preferencial y puede o no implicar el hemisferio contralateral. El mismo paciente puede presentar crisis que se originan en lugares diferentes o que se involucren diferentes redes neuronales, pero cada tipo de crisis tendría un lugar consistente de inicio ictal.

En ese contexto, se realizaron las siguientes modificaciones, considerando la clasificación de las crisis de 1981:

1. Las crisis neonatales ya no son una entidad separada.
2. La subclasificación de las crisis de ausencia fue simplificada. Las crisis de ausencias mioclónicas y de mioclonías palpebrales pasaron a formar parte de la clasificación.
3. El término de espasmos epilépticos fue incluído, pero dada la dificultad de determinar si los espasmos epilépticos son focales, generalizados, o ambas cosas, una nueva categoría fue creada (desconocido).
4. Las crisis focales fueron agrupadas bajo un mismo nombre, con la libre elección de la descripción de las características específicas de cada crisis, como describir si hubo alteración de la consciencia o fenómeno motor y su evolución.
5. El término mioclónico-astático fue sustituido por mioclónico-atónico.

Con esas modificaciones, las crisis descritas pasaron a ser como se relata en la tabla 6 y las crisis focales están más detalladas en la tabla 7.

Tabla 6. Tipos de crisis descritas en la clasificación de 2010[21]

Crisis generalizadas
Tónico-clónicas (en cualquier combinación)
Ausencias
Típicas
Atípicas
Ausencias con características especiales
Ausencias mioclónicas
Mioclonías palpebrales
Mioclónicas
Mioclónicas atónicas
Mioclónicas tónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales
Desconocido
Espasmos epilépticos
Crisis que no pueden ser claramente diagnósticadas en una de las categorías anteriores deben ser consideradas no clasificadas hasta tanto no se cuente con suficiente información que permita su diagnóstico preciso. Sin embargo, ésta no es considerada una categoría de clasificación.

Tabla 7. Descriptores de crisis focales de acuerdo al comportamiento durante las crisis[21]

Sin compromiso de la consciencia
Con componentes motores o autonómicos objetivos
Esto corresponde al concepto de "crisis parciales simples"
"Focal motora" y "autonómica" son términos que pueden ser utilizados de acuerdo a las manifestaciones clínicas
Subjetivos cuando sólo se presentan fenómenos sensoriales o psíquicos. Esto corresponde al concepto de aura, término aceptado en el glosario de 2001
Con compromiso de la consciencia
Esto corresponde al concepto de "crisis parcial compleja"
"Discognitivo" es un término que se propone para esta condición[17]
Evolución a una crisis convulsiva bilateral
Involucrando componentes tónicos, clónicos o tónico-clónicos. Esta expresión sustituyó el término "crisis secundariamente generalizada"

A. Para otros descriptores que fueron claramente definidos y recomendados para su uso, consulte a Blume et al.[17]

B. El término "convulsivo" fue considerado un término laico en el glosario. Sin embargo, observamos que se utiliza en toda la medicina en diversas formas y se ha traducido a muchos idiomas. Por tanto, su uso está aprobado.

Teniendo en cuenta la etiología de los síndromes epilépticos, los términos idiopático, criptogénico y sintomático fueron reemplazados por causa genética, causa estructural/metabólica y causa desconocida (Figura 1) con las siguientes definiciones:

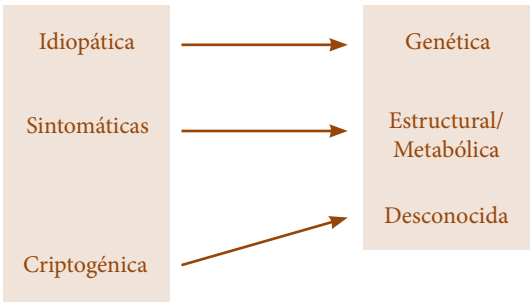


Figura 1. Modificación de las clasificación de los síndromes epilépticos de acuerdo a la propuesta revisada por la ILAE en 2010.

- Causas genéticas: la epilepsia es resultado directo de un defecto genético conocido o presumido, en el cual las crisis son el principal síntoma, pudiendo existir modificaciones de la expresión de la enfermedad por factores ambientales.

- Causas estructurales/metabólicas: los pacientes con lesiones estructurales adquiridas (por isquemia, trauma, infecciones, etc.) o causas genéticas, en donde un factor se interpone entre la causa genética y la epilepsia (Ej.: lesiones de la esclerosis tuberosa y de muchas malformaciones del desarrollo cortical).

- Causas desconocidas: la causa de la epilepsia es todavía desconocida, pudiendo ser un defecto genético o una condicion aún no reconocida.

En relación con los síndromes epilépticos, se mantuvo la estructura básica de la propuesta de 2001[19], en la que los síndromes epilépticos se clasificaron de acuerdo a la edad, siendo abolida la clasificación de 1989, en la que se agruparon los síndromes epilépticos de acuerdo con la etiología (Tabla 8). Por lo tanto, en esta propuesta, el concepto de focal o generalizado no se aplica a los síndromes electroclínicos. El término síndrome pasó a ser reservado para un grupo de entidades clínicas reconocidas por un conjunto de características electroclínicas bien definidas (síndromes electroclínicos). Pasó a ser definido el término constelación, el cual estaba determinado por la asociación de signos y síntomas relacionados con una lesión cerebral específica. Como principal exponente de este subgrupo fue incluída la epilepsia mesial temporal asociada a la esclerosis del hipocampo.

Tabla 8. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias[21]

Síndromes electroclínicos organizados por edad de inicio[a]
Período neonatal
Epilepsia familiar neonatal benigna
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara
Lactante
Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica del lactante
Epilepsia benigna del lactante
Epilepsia familiar benigna del lactante
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos
Infancia
Crisis febriles plus (puede comenzar en el lactante)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia mioclónica con crisis atónicas (antes astáticas)
Epilepsia benigna con paroxismos centrotemporales
Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal
Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con espícula-onda continua durante el sueño lento[b]
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia de ausencias infantil
Adolescencia – Adultez
Epilepsia de ausencias juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia autosómica dominante con características auditivas
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
Correlación menos específica con la edad
Epilepsia focal familiar con focos variables (desde la infancia hasta la edad adulta)
Epilepsias reflejas
Constelaciones
Epilepsia mesial de lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo
Síndrome de Rasmussen
Crisis gelásticas por hamartoma hipotalámico
Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia
Epilepsias que no encajan en ninguna de esas categorías diagnósticas, pueden ser distinguidas inicialmente en base a la presencia o ausencia de una condición estructural o metabólica conocida (causa presumida) y, a continuación, basándose en el modo principal del inicio de la crisis (generalizada *versus* focal)
Epilepsias atribuídas y organizadas por causas estructurales-metabólicas
Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.)
Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc.)
Tumor
Infección
Trauma
Angioma
Insultos perinatales
Enfermedad vascular cerebral
Etc.
Epilepsias de causa desconocida
Condiciones con crisis epilépticas que no son tradicionalmente diagnosticadas como una forma de epilepsia por si misma
Crisis neonatales benignas
Crisis febriles

[a] La disposición de los síndromes electroclínicos no refleja la etiología.
[b] Conocido también como estado de mal epiléptico eléctrico durante el sueño lento.

Informe de la Comisión de la ILAE sobre la clasificación y terminología de las epilepsias (2013)

Diversas críticas han surgido en la literatura en contra de esta nueva propuesta de clasificación, hay, aún, discusiones sobre la retirada del término idiopático de la clasificación, considerado no menos impreciso que el término genético. Aún se discute como separar el grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas de las otras epilepsias de causa genética[22,23]. Por lo tanto, se han publicado revisiones de la nueva propuesta[24]. En el 2013, fue publicado un nuevo informe de la Comisión de la ILAE sobre la clasificación y terminología de las epilepsias[25]. En ese documento, algunos términos fueron revisados o más claramente definidos. Los principales puntos tratados fueron:

1. La nomenclatura de las crisis focales se modificó el 2010 con el fin de ser clara y transparente. Por lo tanto, el término crisis parciales complejas fue reemplazado por "crisis focales con alteración de la consciencia, la atención o la capacidad de respuesta." Una alternativa abreviada a ese término fue el uso de crisis discognitivas, que puede ser utilizado de acuerdo a la preferencia de los médicos.
2. En la propuesta de 2010, los síndromes epilépticos se dividieron en genéticos, estructurales/metabólicos y desconocidos. Ahora, una nueva subdivisión es propuesta: a) genética; b) estructural; c) metabólica; d) inmunológica: e) infecciosa; f) desconocida.
    a) **Genética:** la epilepsia es resultado directo de un defecto genético conocido o presumido, siendo el principal síntoma de ese defecto. Las epilepsias antes conocidas como epilepsias generalizadas idiopáticas ahora serían denominadas epilepsias generalizadas genéticas.
    b) **Estructural:** epilepsias en las que una lesión estructural es visible en la neuroimagen y concordante con los hallazgos electroclínicos, sugiriendo una relación directa entre la lesión y la epilepsia. La causa de la lesión puede ser genética o adquirida. Como ejemplo, las polimicrogirias pueden estar relacionadas a mutaciones en el gen GPR56 o ser secundarias a un insulto isquémico o infección intrautero.
    c) **Metabólica:** defecto metabólico con síntomas sistémicos que también provocan el desarrollo de epilepsia. Generalmente, hay una causa genética de base, pudiéndose aplicar el término metabólico-genético.
    d) **Inmunológica:** epilepsias en las que hay evidencia de un proceso autoinmune ocasionando inflamación en el SNC. Como ejemplo podemos citar la encefalitis anti-receptor NMDA y anti-LGI1[26].
    e) **Infecciosa:** se refiere a un paciente con epilepsia desencadenada por un proceso infeccioso como neurocisticercosis, toxoplasmosis, HIV. No serían consideradas las crisis desencadenadas por infecciones agudas como meningitis o encefalitis.
    f) **Desconocida:** a pesar de la evolución del conocimiento, en un gran número de pacientes la causa de la epilepsia no puede ser determinada.

A pesar de las nuevas sugerencias a la propuesta de la ILAE de 2010, la evolución del conocimiento científico dará lugar a futuras modificaciones en la clasificación de las crisis y síndromes epilépticos, por lo que debemos tratar de identificar el tipo o tipos crisis, el síndrome epiléptico y la etiología de la epilepsia para cada paciente, permitiendo que así se le pueda ofrecer el mejor tratamiento a cada uno de ellos.

Consideraciones finales

Algunos de los cambios incluidos en la nueva clasificación puede tomar algún tiempo para ser

incorporados en el uso diario. La sustitución de los términos ya establecidos en la práctica clínica, tales como crisis parciales complejas por crisis focales con alteración de la consciencia, la atención o la capacidad de respuesta, es el principal de ellos. Sin embargo, la agrupación de los subtipos de crisis parciales en crisis focales y la inclusión en la clasificación de términos semiológicos ampliamente utilizados como espasmos y mioclonías negativas, van a optimizar su uso.

La existencia de una clasificación de las crisis epilépticas es un elemento fundamental para el diagnóstico clínico y la normalización de la lengua utilizada en muchos centros de tratamiento de la epilepsia. Por lo tanto, esa clasificación se debe utilizar en todos los pacientes, independientemente de su edad y nivel de desarrollo cognitivo, siendo de fácil aplicación en todos los niveles de tratamiento de los pacientes con epilepsia, es decir, desde el sistema básico de atención de salud, en donde se realiza el diagnóstico inicial, como en los servicios especializados, tales como los centros de cirugía de la epilepsia.

En Brasil, teniendo en cuenta el nivel de atención de la epilepsia (Figura 2) y que la mayoría de los pacientes son atendidos por médicos generales del nivel básico y no neurólogos, con escasos recursos para la investigación clínica, esta nueva propuesta de clasificación puede traer dificultades iniciales de interpretación y adaptación a muchos pacientes. El impacto de estas dificultades en el tratamiento adecuado de los pacientes llevará varios años para ser percibido. Sin embargo, aunque para el diagnóstico correcto de los tipos de crisis y síndrome epiléptico son todavía necesarios los hallazgos de los exámenes complementarios tales como el EEG y la neuroimagen, el glosario de términos está disponible para su uso en la primera visita del paciente, pudiendo servir de base para los niveles de atención primaria.

Teniendo en cuenta la inclusión específica de los términos genético y metabólico, se observa que el nivel de sofisticación diagnóstica tiende a ser cada vez mayor, con la necesidad de realizar pruebas específicas, que probablemente no estan disponibles en la mayoría de los centros en donde se atiende a los pacientes con epilepsia. Esto puede ser un factor clave en la limitación o dificultad de uso de la nueva clasificación, si se aprueba en la forma propuesta. Sin embargo, los epileptólogos deberían tratar de difundir el uso de la nueva clasificación, que, con el tiempo, puede mostrar su utilidad en la práctica clínica y la investigación médica.

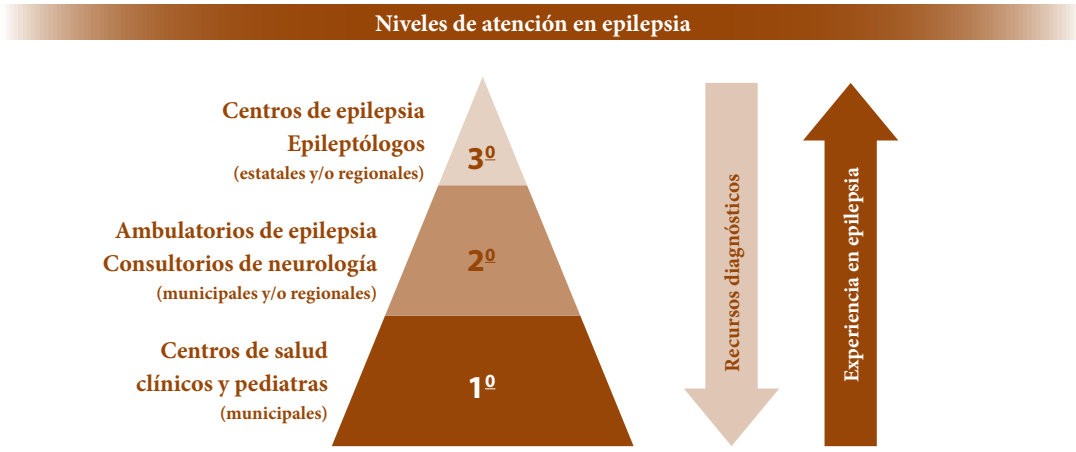


Figura 2. Niveles de atencion de la epilepsia en Brasil. En la mayoría de los servicios municipales la atención es realizada por clínicos generales o pediatras, que cuentan con pocos recursos diagnósticos. En la medida que la atención es referida para ambulatorios neurológicos o centros de epilepsia, mejores condiciones diagnósticas están disponibles.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet no 999, January 2009. Disponível em: http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/print.html.
2. Hauser WA, Hesdorffer DC. Incidence and prevalence. In: Hauser WA, Hesdorffer DA (eds.). Epilepsy: frequency, causes and consequences. Demos Medical Pub. 1990;1-50.
3. Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(2a):199-204.
4. Jackson JH. On epilepsy and epileptiform convulsion. In: Taylor JA (ed.). Selected writings of J Hughlings Jackson. Vol. 1: On epilepsy and epileptiform convulsions. Londres: Hodder and Staughton, 1931.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalografic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1985;26(3):268-78.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.
8. Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. Brain Dev. 1997;19(6):379-87.
9. Sarisjulis N, Gamboni B, Plouin P, et al. Diagnosing idiopathic/cryptogenic epilepsy syndromes in infancy. Arch Dis Child. 2000;82(3):226-30.
10. Nieto-Barrera M. Reflections on international classification of epilepsies and epileptic syndromes and proposed diagnostic scheme ILAE task force. Rev Neurol. 2002;34(6):537-43.
11. Choueiri RN, Fayad MN, Farah A, et al. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. Pediatr Neurol. 2001;24(1):37-43.
12. Senanayake N. Classification of epileptic seizures: a hospital-based study of 1,250 patients in a developing country. Epilepsia. 1993; 34(5):812-8.
13. Everitt AD, Sander JW. Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. Eur Neurol. 1999;42(1):1-10.
14. Lüders HO, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. Epilepsia. 1998a;39(9):1006-13.
15. Lüders HO, Acharya J, Baumgartner C, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. Acta Neurol Scand. 1998b;98:1-5.
16. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2.
17. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(9):1212-8.
18. Lüders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. Neurology. 1993;43:1650-5.
19. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796-803.
20. Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia. 2006;47:1558-68.
21. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.
22. Shinnar S. The new ILAE classification. Epilepsia. 2010;51(4):713-24.
23. Wolf P. Much ado about nothing? Epilepsia. 2010;51(4):713-24.
24. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. Continuum. (Minneap, Min) 2013;19(3 Epilepsy):571-97.
25. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, et al. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Disponível em: http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf. Acesso em: 18 fev. 2014.
26. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. Nat Rev Neurol. 2012; 8(7):380-90.

2 Farmacocinética de los fármacos antiepilépticos

Elza Márcia Targas Yacubian

Profesora Adjunta Libre-docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Farmacología, farmacocinética y farmacodinámica

Farmacología es un ramo de la ciencia que estudia las relaciones entre un compuesto químico y su uso, con una finalidad terapéutica. Este compuesto ejercerá su acción biológica en varios órganos, etapa referida como farmacodinámica, es decir, como los efectos del fármaco en el cuerpo. Para ejercer cualquier efecto farmacodinámico, este fármaco deberá estar presente en las diferentes partes del cuerpo en cierta concentración, y la cantidad y calidad de sus efectos serán dependientes de la misma. El campo de la farmacología que estudia las alteraciones en el organismo derivadas de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos es conocido como farmacocinética, es decir, lo que el cuerpo hace con el fármaco[1].

Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación

Después de la administración de una dosis única por via oral, el nivel sérico el fármaco antiepiléptico (FAE) aumenta rápidamente después de su absorción, hasta alcanzar un valor de pico sérico máximo, después de lo cual su nivel disminuye en dos fases: una rápida, derivada de la distribución en varios compartimentos corporales; y una lenta, debida al metabolismo y excresión (eliminación). La vida media es el tiempo necesario para reducir el nivel sérico a la mitad, después del término de la absorción y distribución. Esas diferentes etapas de farmacocinética se muestran en la figura 1.

Concepto de biodisponibilidad - Área bajo la curva

Biodisponibilidad es la fracción de dosis administrada que alcanza el torrente sanguíneo. Por definición, una biodisponibilidad después de la administración endovenosa es de un 100% o 1,0. La biodisponibilidad de un determinado fármaco es variable, dependiente de la vía de administración y de la formulación. Un concepto importante al respecto es la bioequivalencia. Este término indica que dos preparaciones presentan la misma biodisponibilidad. El cálculo de biodisponibilidad puede ser efectuado por la evaluación del área bajo la curva (ABC), es decir, la superficie sobre la curva de concentración del fármaco en función del tiempo. Por tanto, un ABC es un indicador de absorsión total del fármaco.[2] La figura 2 muestra el perfil de un fármaco y su ABC.

Las dosis existentes de un determinado fármaco de distintos fabricantes, e incluso, diferentes lotes de preparados del mismo fabricante, algunas veces varían en su biodisponibilidad. Estas diferencias son observadas principalmente entre formula-

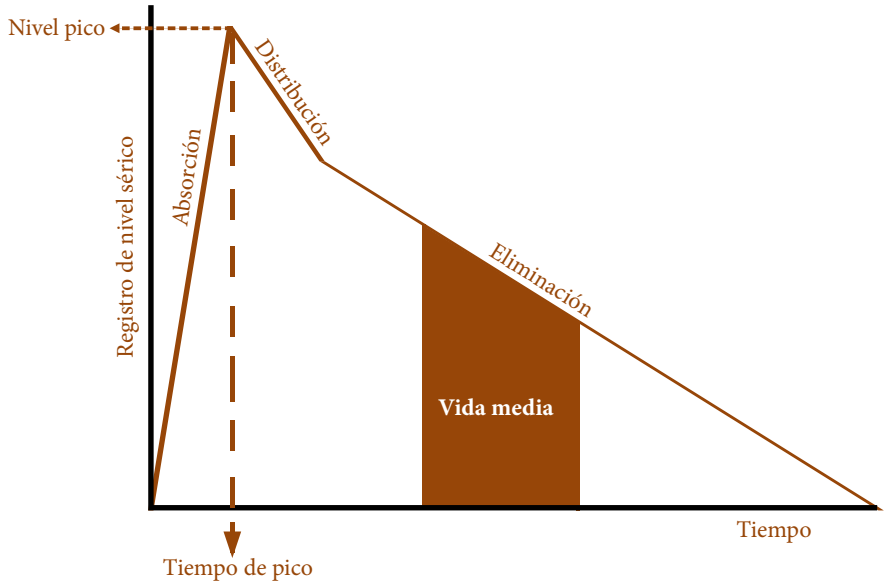


Figura 1. El nivel sérico de un fármaco, después de la administración de una dosis única vía oral, aumenta rápidamente después de la absorción hasta un nivel pico, después de lo cual disminuye en dos fases: una rápida, derivada de la distribución en los diferentes compartimientos corporales; y una lenta, debida a la metabolización y la excreción. El tiempo de pico es el periodo en el cual es obtenido un nivel máximo del fármaco y la vida media es el tiempo necesario para que el nivel de ese fármaco sea reducido a la mitad después de haber finalizado la absorción y distribución.

Parámetros farmacocinéticos obtenidos en la curva de concentración plasmática en función del tiempo

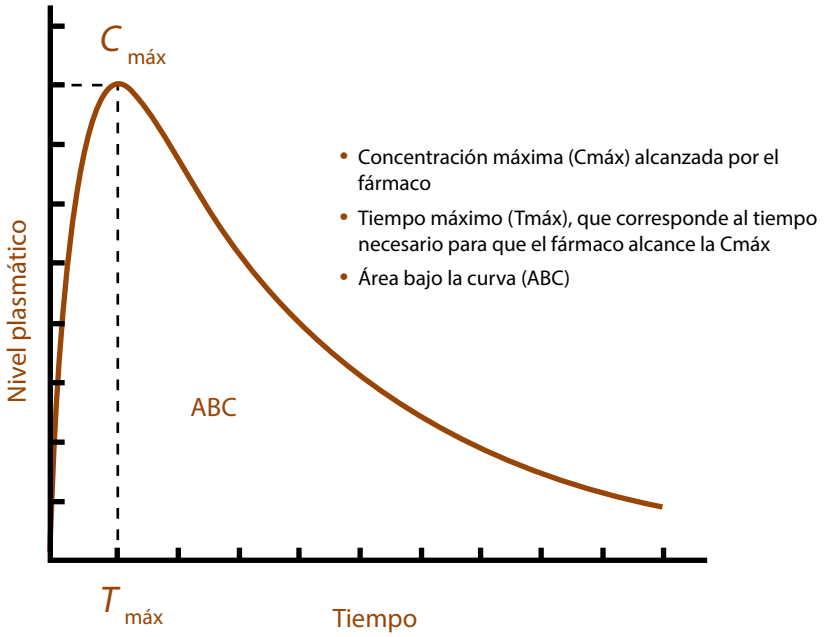


Figura 2. Curva típica de concentración plasmática para un fármaco administrado en dosis única en función del tiempo. Observe la $C_{máx}$ en el eje de las ordenadas y el $T_{máx}$ en el de las abscisas. La $C_{máx}$ es la concentración máxima alcanzada por el fármaco (nivel de pico) y el $T_{máx}$ corresponde al tiempo que el fármaco alcanza la $C_{máx}$. En cambio, el ABC es un indicador de la cantidad total de fármaco absorbida, la $C_{máx}$ y el $T_{máx}$ son indicadores de velocidad de absorción del fármaco.

ciones orales de diferentes dosis de medicamentos lentamente absorbidos y escasamente solubles. Esto ocurre por diferencias en la forma de los cristales, en los tamaños de las partículas o en otras características físicas de la substancia que son estrictamente controladas en la formulación y manufactura del preparado. Estos datos presentan implicancias prácticas importantes. Las autoridades regulatorias aceptan una variación para establecer bioequivalencia entre dos formulaciones, por ejemplo: un fármaco genérico y un producto original, en la que el intervalo de confianza sea de 90% de la Cmáx y que en el ABC estén situados entre 80% y 125% en comparación al fármaco original. Para un paciente cuya dosis de FAE es ajustada en un nivel más alto que su límite terapeútico, una disminución de 20% provoca un riesgo elevado de recurrencia de crisis, mientras que para un paciente cuyos niveles fueron ajustados más abajo de su límite tóxico individual, un aumento de 25% provoca un riesgo significativo de presentar signos y síntomas tóxicos.

Implicancia práctica

En un paciente, aún cuando ocurran alteraciones que no excedan los límites aceptados de bioequivalencia, los riesgos de recurrencia de crisis o toxicidad son elevados. Es necesaria mucha cautela y precaución. Es importante la monitorización con niveles plasmáticos cuando se usen diferentes formulaciones de FAEs.

La figura 3 muestra perfiles y ABC de diferentes vías de administración de fármacos.

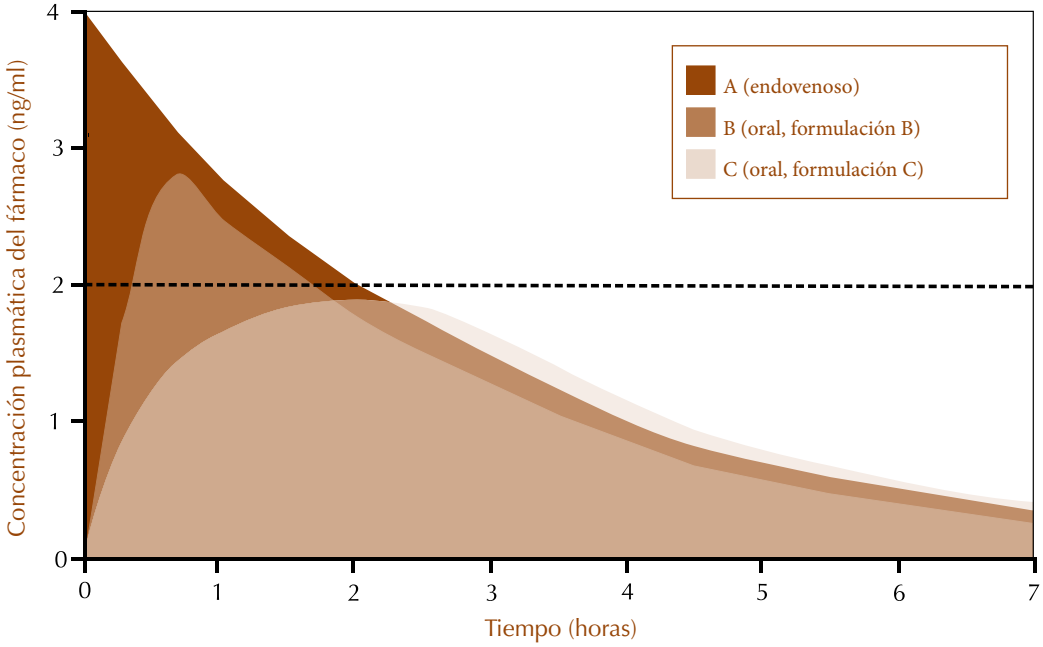


Figura 3. Perfiles de concentración después de la administración de una misma dosis por vía endovenosa (A) y oral (B, C) de dos formulaciones farmacéuticas diferentes. El ABC después de la ingesta de formulaciones B y C, corresponde aproximadamente al 80% de aquella obtenida con la inyección endovenosa, indicando que la biodisponibilidad de las dos formulaciones orales es cercana al 80%. A pesar de los mismos valores de ABC, sus formulaciones orales difieren en cuanto a la tasa de absorción y apenas la formulación B permite que sean alcanzadas concentraciones plasmáticas superiores al umbral necesario para ejercer un efecto antiepiléptico[3].

Distribución - concepto de volumen de distribución

Independientemente de la vía de administración, el fármaco, una vez ingresado a la corriente sanguínea, se distribuye por el cuerpo hasta alcanzar un equilibrio. El parámetro que define la extensión de distribución de una substancia en el cuerpo es denominada volumen de distribución (Vd)[4]. El Vd no muestra correlación anatómica y es calculado en base al precepto de que en todo este volumen la concentración del fármaco es la misma que en el plasma (lo que es un concepto adecuado durante la administración crónica de FAEs). Un método práctico de calcular el Vd es dividir una dosis del medicamento administrado por la vía endovenosa (D ev) por la alteración en la concentración plasmática (ΔC) provocada por el o sea, la cantidad total del fármaco en el cuerpo (Q) por la concentración(C).

$$Vd = D\ ev/\Delta C \text{ ó } Vd = Q/C$$

Cuanto mayor sea el volumen de distribución, mayor será la distribución en los tejidos y el riesgo de acumulación. Así, si el Vd es de 0,05 l/kg (5% del volumen corporal), el fármaco está confinado al compartimento vascular; si es de 0,15 l/kg, el fármaco está confinado al compartimento extravascular; y si es 0,5 l/kg, es distribuido en todo el volumen de agua corporal[5]. Un volumen de distribución absoluto de 35 l en un adulto de 70 kg corresponde a un volumen de distribución relativo de 0,5 l/kg. La cantidad de agua en el cuerpo de un adulto es aproximadamente 60% del peso corporal, o sea, 0,6 l/kg. Así, si un fármaco tiene una Vd que excede los 0,6 l/kg, es porque éste se une a determinados tejidos, un hecho observado con varios medicamentos, como son los benzodiacepínicos (BZDs), que se unen al tejido adiposo. La Vd de la fenitoína (PHT) es de 0,75 l/kg y del fenobarbital (PB), 0,55 l/kg.

Importancia de conocer los volúmenes de distribución de los fármacos antiepilépticos

Aunque represente un concepto teórico, el conocimiento del Vd tiene importancia clínica, pues permite calcular la dosis necesaria para alcanzar un nivel sérico deseable (d = Vd x ΔC) o, incluso, a nivel sanguíneo después de la administración de una dosis determinada (ΔC = D/Vd). La tabla 1 muestra los Vds de los principales FAEs.

Tabla 1. Volumen de distribución de los principales FAEs.

Carbamazepina	0,8-2
Clonazepam	3,0
Etosuximida	0,65
Lamotrigina	1,0
Fenobarbital	0,55
Fenitoína	0,75
Primidona	0,75
Topiramato	0,65
Valproato	0,16
Vigabatrina	0,8
Gabapentina	0,65 a 1,4
Lacosamida	0,6
Levetiracetam	0,5 a 0,7
Pregabalina	0,5

Si, por ejemplo, un paciente presenta un nivel sérico de PHT de 10 mg/l y se desea alcanzar un nivel de 20 mg/l, la dosis de PHT necesaria para obtener el nivel sérico será: D = Vd x ΔC, es decir, 0,75 x (20 - 10) = 7,5 mg/kg. ¿Cómo se puede prever la concentración de fármacos en la sangre cuando, por ejemplo, se trata de pacientes con epilepsia con PHT y PB?¿O suponiendo que un paciente no reciba uno de estos fármacos y se desee administrar, permitiendo la obtención de niveles séricos satisfactorios ¿O en el caso que se pretenda alcanzar niveles terapeúticos superiores, necesarios para el tratamiento de esta condición, de 20 mg/l para PHT o 40 mg/l para PB? Aplicando la fórmula: D = Vd x ΔC, para PHT, D = 0,75 x 20 = 15 mg/kg, y para PB, D = 0,55 x 40 = 22 mg/kg. Usualmente, en el tratamiento de la epilepsia, se administran 18 mg/kg de cada uno de los fármacos. Con esta dosis ¿Qué nivel

será alcanzado en el plasma? Para PHT, ΔC = D/Vd, es decir, 18/0,75 = 24 mg/l, mientras que para PB, 18/0,55 = 32,7 mg/l. Como el Vd del PB es menor que el de la PHT, se alcanzarán concentraciones terapeúticas de ambos fármacos por medio de la administración de la misma dosis en mg/kg.

Unión a proteínas plasmáticas

Después de la absorción, los FAEs se unen en porcentajes variables a proteínas plasmáticas. Solo la fracción libre, no unida a proteínas, será capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para ejercer su acción antiepiléptica. Las moléculas unidas a proteínas permanecen en reservorios, siendo liberadas a medida que las moléculas libres son metabolizadas, alcanzando un equilibrio. Moléculas que se unen en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas pueden competir con otros fármacos que también se unen fuertemente a proteínas, siendo éste uno de los mecanismos de interacción de fármacos muy frecuente. Por ejemplo, 90% de la PHT y 90% del ácido valproico (VPA) circulan unidos a proteínas. Por lo tanto, esta combinación tiene grandes probabilidades de interacción en esta etapa farmacocinética. El aumento de la fracción libre podrá determinar la aparición de signos de intoxicación. Un fármaco que se une en un porcentaje pequeño a las proteínas plasmáticas, presenta, por lo tanto, ventajas farmacocinéticas sobre otro que se une en un porcentaje significativo a estas. Como el porcentaje del fármaco libre en el suero es inversamente proporcional a la concentración de albúmina, pacientes con hipoalbuminemia, presentan un mayor porcentaje de fracción libre en el plasma y consecuentemente, mayor probabilidad de intoxicación.

Eliminación – Depuración renal

La eliminación de substancias y metabolitos por la orina implica tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva. En los túbulos proximales y distales, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles son reabsorvidas pasivamente. Como las células tubulares son menos permeables a las formas ionizadas de electrolitos débiles, la reabsorción pasiva de estas sustancias depende del pH. Hasta el 25% del PB es eliminado por excreción renal pH-dependiente, siendo el restante inactivado por las enzimas microsomales hepáticas. Este fármaco, que es un ácido débil, tiene su excreción disminuida cuando la orina tubular se torna más ácida, y es aumentada cuando se alcaliniza por la administración de bicarbonato de sódio. Esta interacción es útil en el caso de sobredosis de PB.

Implicancias del concepto de vida media de eliminación

La vida media de eliminación es el tiempo necesario para que la concentración plasmática del medicamento sea reducida a la mitad[5]. La vida media biológica de un fármaco es el parámetro farmacocinético más importante para determinar el intervalo de adminitracion de las dosis diarias. Considerando que el control de las crisis exigirá terapia por años, fármacos que tengan vidas medias prolongadas presentan ventajas evidentes sobre los con vida media corta, dado que requieren menor número de administraciones diarias, facilitando la adhesión terapeútica. Varias dosis al día son necesarias para FAEs que presenten vidas medias cortas y/o toxicidad gastrointestinal. Para medicamentos de este tipo, la administración frecuente reducirá los picos o los valles de los niveles plasmáticos. En oposición a esto, para compuestos con vidas medias prolongadas, la administración frecuente o infrecuente no determinará alteraciones significativas en las fluctuaciones séricas.

La figura 4 muestra como niveles séricos estables serán alcanzados en un período de cinco vidas medias del fármaco. Aunque FAEs de vida media corta exigirán dosis más frecuentes, alcanzan un equilibrio plasmático más rápidamente cuando se introducen o cambian las dosis. Por ejemplo, VPA, con vida media corta de 6 a 18 horas, alcanzará un equilibrio en dos a cuatro días, a diferencia del PB, que en consecuencia con su vida media larga, de 72 a 98 horas, necesitará de dos a tres semanas para alcanzar concentración sérica estable.

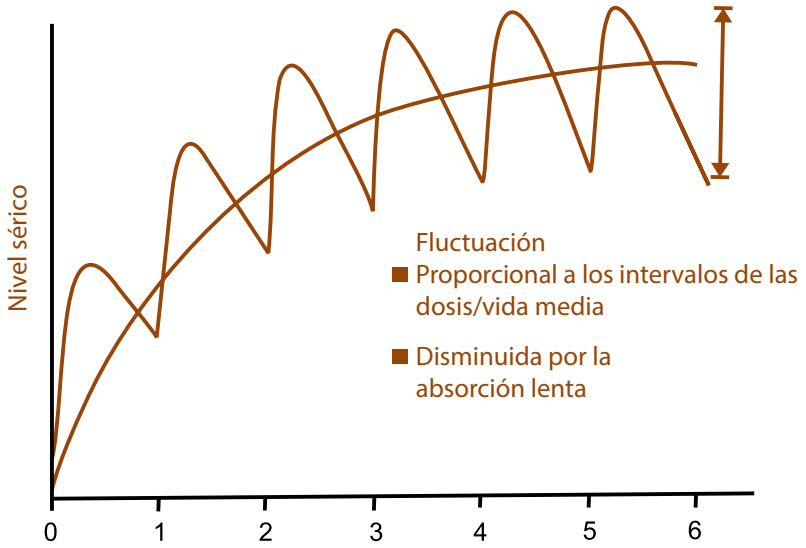


Figura 4. Fluctuaciones en los niveles séricos de un fármaco antiepiléptico hasta alcanzar niveles estables, lo que ocurre a partir del tiempo equivalente a 5 vidas medias.

Biotransformación

Los FAEs actúan sobre el sistema nervioso central y, en general, son altamente liposolubles, pues requieren atravesar la barrera hematoencefálica para ejercer su acción. FAEs deben ser vistos como xenobióticos, es decir, substancias extrañas al organismo. La eliminación de los xenobióticos se realiza por depuración renal de una molécula inalterada o metabolizada a nivel hepático, seguido de depuración renal de sus metabolitos. Por tratarse de substancias altamente liposolubles, la mayoría de los FAEs no pueden ser eliminados por los riñones en forma inalterada, pues retornan al plasma en su paso por los túbulos renales. Se hace necesario entonces, la conversión por el hígado en metabolitos solubles en agua para facilitar la excreción urinaria, es decir, aquellas moléculas característicamente apolares requieren ser transformadas en compuestos polares, pues solo así podrán ser excretadas por los túbulos renales. El órgano que realizará la transformación de una substancia apolar en polar es el hígado. El sistema enzimático hepático comprende dos subsistemas: uno constituído por enzimas localizadas en el retículo endoplasmático, llamado sistema microsomal, responsable por la mayoría de las reacciones de metabolización; y otro no microsomal, en el citoplasma y en las organelas celulares. Este proceso se denomina biotransformación[6].

Diferentes etapas de biotransformación - Reacciones de fase I: oxidación y su importancia en la formación de arenos óxidos; reducción; hidrólisis - Reacción de fase II: conjugación

Los sistemas comprometidos en la biotransformación de varias substancias se localizan, principalmente, en el retículo endoplásmico liso de los hepatocitos, aunque estén también presentes en otros órganos, como riñones, pulmones, epitelio gastrointestinal y piel. Fragmentos de esta red son aislados por centrifugación de los homogenados hepáticos en la fracción denominada microsomas. La liposolubilidad de los FAEs es una de las exigencias para poder penetrar en los microsomas hepáticos, los cuales en su mayoría son aquí metabolizados. Varios FAEs son metabolizados en el sistema microsomal hepático (citocromo P450, llamado de esta forma por presentar absorción máxima de luz en la franja de 450 nm), que posee un gran número de enzimas.El término citocromo P450 se refiere a

una familia de hemo-proteínas, semejantes a la hemoglobina, presente en todos los tipos celulares, con excepción de los hematíes y de las células musculares, que promueven la oxidación de moléculas. En este sistema, todas las substancias (endógenas, como esteroides y ácidos grasos, o exógenas, como medicamentos y aditivos alimentarios) serán metabolizadas por enzimas específicas. Existen cuatro tipos principales de vías metabólicas: oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. Las tres primeras, que preceden a la conjugación, son conocidas colectivamente como reacciones de fase I y consisten en la introducción de una molécula del fármaco de grupos - OH, - COOH y - NH2, permitiendo la formación de metabolitos más polares. La última etapa, es decir, la conjugación, comprende la unión de la molécula del fármaco con sustratos endógenos, como el ácido glucorónico, ácido acético o el sulfato inorgánico (reacciones de fase II), permitiendo la formación de conjugados solubles en agua y fácilmente excretados por la bilis o riñones. No obstante, varios metabolitos tienen un efecto farmacológico y pueden promover efectos semejantes o diferentes de aquellos observados con la molécula-madre y ser responsables por efectos importantes producidos después de la administración del medicamento[1,3,7]. En el metabolismo de compuestos aromáticos, como PHT, PB y CBZ, se forman metabólitos intermediarios llamados óxidos de areno, substancias capaces de unirse covalentemente a proteínas y ácidos nucleicos. Esta interacción es responsable de las reacciónes de hipersensibilidad, hepatotoxicidad y, muy raramente, efecto de carcinogénesis determinadas por compuestos aromáticos.

Óxidos de areno, "síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes" y malformaciones fetales

Como muestra la figura 5, el proceso de desintoxicación de los óxidos de areno es realizado por la enzima epóxido-hidrolasa, cuyos niveles son determinados genéticamente[8]. Por un lado, niveles bajos de esta enzima pueden ocasionar acumulación de arenos, los cuales se unen a macromoléculas, desencadenando respuestas inmunológicas y reacción de hipersensibilidad verificadas en los órganos que poseen el sistema P450, como el hígado, los riñones y la piel. Manifestándose por fiebre, en general de dos a tres semanas después de la introducción del fármaco, y seguida, en uno o dos días, por *rash* cutáneo y linfadenopatia, una reacción de hipersensibilidad a FAEs puede presentarse con el compromiso de órganos internos como hepatitis, nefritis y anormalidades hematológicas, tales como eosinofilia y linfocitosis atípica. Por otro lado, hay indicios de niveles bajos de epóxido-hidrolasa en el líquido amniótico de madres que tuvieron hijos con síndrome fetal a PHT. Epóxidos no metabolizados se unirían a ácidos nucleicos embrionarios o fetales, pudiendo ser responsables por las malformaciones observadas por algunos FAEs. Mientras que otros factores, además de la dificultad de toxificación de compuestos aromáticos por la epóxido-hidrolasa, como reactivación del virus herpes tipo 6 y predisposición étnica con algunos subtipos de antígenos leucocitarios humanos, pueden estar involucrados en las reacciones de hipersensibilidad de los fármacos.

Implicancia práctica

El 12 de diciembre de 2007, la *Food and Drug Administration* alertó la posibilidad de reacciones cutáneas graves e incluso fatales, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que pueden ser causadas por la CBZ, las cuales son significativamente más comunes en pacientes con el subtipo HLA-B*1502 de antígeno leucocitario humano. Esto ocurre casi exclusivamente en chinos han y asiáticos. Sería un marcador para detectar el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad graves. Frente a este riesgo, esta población debiese ser sometida a una evaluación genética para detectar este subtipo antes de ingerir CBZ[9].

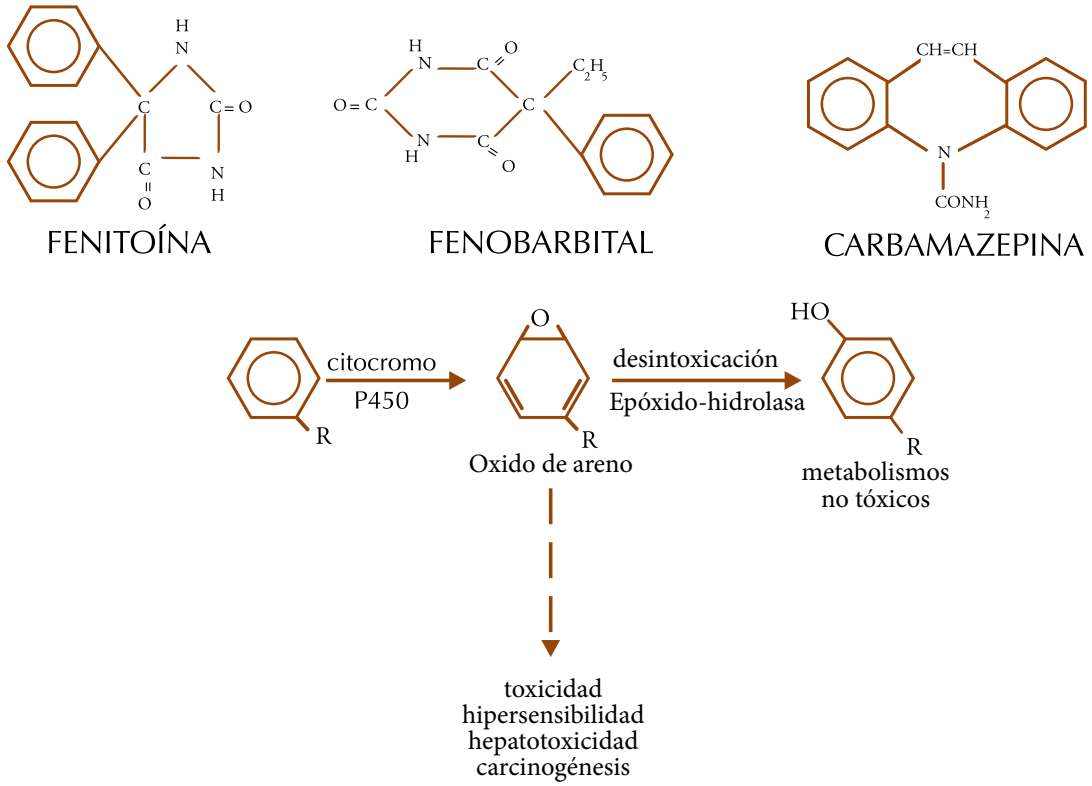


Figura 5. Estructura química de fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, mostrando la vía de formación de los óxidos de arenos y la desintoxicación sobre la influencia de la enzima epóxido-hidrolasa[8].

Importancia de los factores genéticos en el metabolismo de los fármacos antiepilépticos

El sistema microsomal P450 está constituido por una serie de enzimas llamadas oxidasas de función mixta, denominadas como CYP (de CY, citocromo, y P, la primera letra de P450), seguidas de un dígito arábico de la familia específica, de una letra mayúscula que especifica su subfamilia y de un segundo dígito arábico designando la forma individual de P450 (por ejemplo, CYP2C9). Tales enzimas varian de un individuo a otro y están sujetas a importantes diferencias entre sexos y etnias. Dentro de estos sistemas enzimáticos, se encuentra, por ejemplo, el CYP3A, que metaboliza fármacos como la CBZ y la etosuximida (ESM), BZDs, bloqueadores de canales de calcio y hormonas, como cortisol y estradiol. La PHT es metabolizada por el CYP2C9 y, parcialmente, por el CYP2C19. La mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos son metabolizados por el CYP2D6. Varias formas de citocromo P450 han surgido de eventos que han ocurrido en los últimos 5 a 50 millones de años, influenciados por factores ambientales y hábitos alimentarios. Los diferentes individuos pueden presentar tasas diversas de metabolismo de un medicamento particular, dependiendo de las características genéticas de sus citocromos. Estos polimorfismos genéticos, presentes en pequeño porcentaje de la población, hacen a algunos individuos incapaces de metabolizar un fármaco en forma adecuada, con la elevación de sus niveles en la sangre y una toxicidad dosis dependiente, si la forma no metabolizada del fármaco es farmacológicamente activa. Cerca del 2% al 5% de los caucásicos y hasta un 20% de los asiáticos

presentan una metabolización inadecuada por el CYP2C19, mientras que el 5% al 10% de los caucásicos y el 1% de los asiáticos son malos metabolizadores por el CYP2D6.

Implicancia práctica

Individuos con metabolización inadecuada por el CYP2C9 pueden presentar intoxicación hasta con dosis habituales de PHT.

Inducción enzimática

Los FAEs, como otros xenobióticos, pueden presentar inducción metabólica del sistema P450, fenómeno que tiene como objetivo facilitar la excreción. Esta es una respuesta adaptativa del retículo endoplásmico liso que permite al hígado desintoxicar no sólo los FAEs, si no que también hormonas, sustancias carcinogénicas e insecticidas. Esta proliferación se establece por el retículo endoplásmico rugoso que, por medio de síntesis de RNA, determina la codificación y el cúmulo de enzima apropiada. En la figura 6, muestra la extraordinaria proliferación del retículo endoplasmático liso del hepatocito de un ratón de tres días después de la administración de PB. La consecuencia práctica de esta inducción es que tanto substancias exógenas (otros medicamentos administrados concomitantemente), como endógenas (vitaminas y hormonas) puedan presentar inducción metabólica considerable y disminución de sus niveles plasmáticos.

Implicancia práctica

Pacientes tratados con PB y otros FAEs inductores como PHT y CBZ, pueden presentar raquitismo y osteoporosis debido a la disminución de sus niveles de vitamina D. De la misma forma, estos FAEs pueden inducir el metabolismo de hormonas presentes en anticonceptivos hormonales, determinando su ineficacia en prevenir la ovulación, con el consecuente riesgo de embarazo no deseado.

Algunos FAEs, como la CBZ, inducen su propio metabolismo, de tal forma que, a la tercera o cuarta semana de administración del mismo, se produce una reducción en sus niveles plasmáticos, pudiendo ocurrir crisis. Éste es un fenómeno de autoinducción metabólica que determina una cinética dependiente del tiempo de administración de CBZ.

Implicancia práctica

Para controlar las crisis, al término del primer mes de tratamiento, podrá ser necesario elevar la dosis de CBZ debido al fenómeno de autoinducción metabólica.

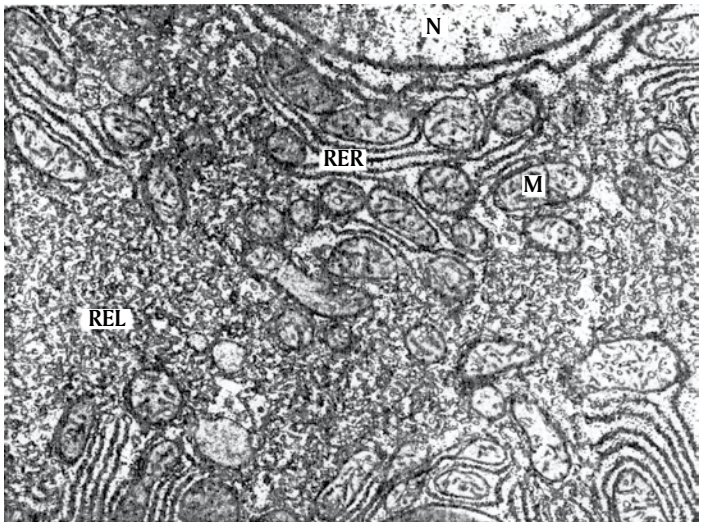


Figura 6. Hipertrofia del retículo endoplásmico liso (REL) de ratón, tres días después de la administración de fenobarbital. N:núcleo;M:mitocondria;RER:retículo endoplásmico rugoso.ME x20.000.

Inhibición enzimática

El sistema hepático de oxidasas de función mixta presenta baja expecificidad por sustratos y metaboliza varios fármacos. Alguno de estos se unen fuertemente a las enzimas de este sistema inhibiéndolas, mientras otros pueden saturarlas cuando se administran dos o más medicamentos que utilizan la misma vía metabólica. FAEs pueden promover auto o hetero-inhibición de la biotransformación.

Farmacocinética linear y no linear

En la mayoría de las circunstancias, los FAEs son metabolizados de acuerdo con la cinética enzimática de primer orden, es decir, la velocidad de metabolismo es proporcional a la concentración plasmática del fármaco[4]. Consecuentemente, existe una relación linear entre la dosis y la concentración sérica del medicamento. Existen algunas situaciones en que la enzima responsable por la metabolización de estos fármacos se satura después de cierta concentración, de forma que el metabolismo no aumenta proporcionalmente al incremento de la dosis. Esto constituye una cinética de orden cero, en la cual frente a mínimos incrementos de la dosis se puede provocar elevación de la vida media y niveles séricos muy superiores a los esperados. La figura 7 muestra los gráficos de dos niveles séricos del fármaco en función de la dosis conforme a cinéticas de primer órden y de orden cero.

Implicancia práctica

La PHT es un FAE que presenta una cinética de orden cero. Dependiendo de características individuales, a partir de cierta dosis, podrán ocurrir aumentos exponenciales en sus niveles séricos, resultando en una intoxicación.

Tolerancia

Con la administración repetida de los antiepilépticos, se observan dos tipos de tolerancia: a los efectos adversos y a la eficacia y/o potencia de un fármaco. Ambos pueden derivarse del desarrollo de la tolerancia metabólica o funcional[10]. La tolerancia metabólica se caracteriza por el aumento de la tasa de inactivación metabólica, ocurriendo principalmente en el sistema microsomal hepático, es decir, su resultado final es la reducción "pe-

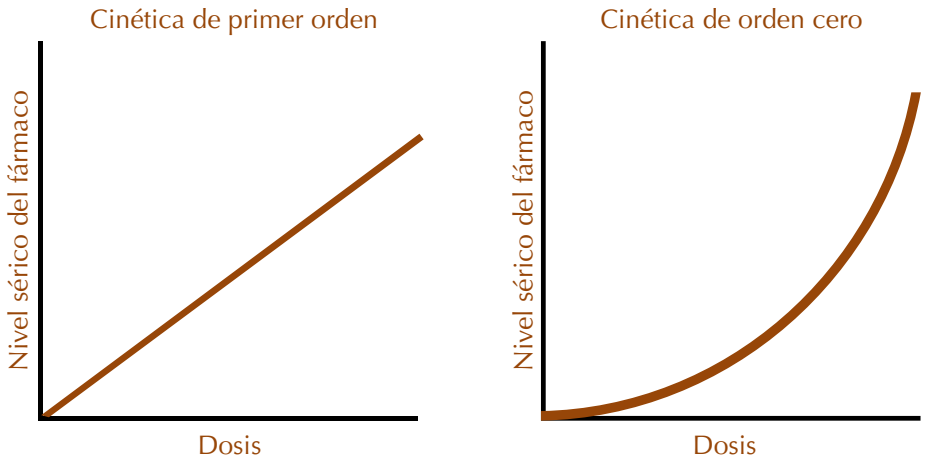


Figura 7. En la cinética de primer orden, el nivel sérico del fármaco aumenta proporcionalmente con la dosis. En la cinética de orden cero, como consecuencia de la saturación enzimática involucrada en la metabolización del medicamento, sus niveles séricos se elevan exponencialmente con un aumento de dosis. Después de cierto punto, incrementos pequeños de dosis resultarán en grandes alteraciones en el nivel sérico.

riférica" de la biodisponibilidad, con disminución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo que ocasiona una aparente caída de la eficacia y/o potencia del mismo. La tolerancia funcional resulta de la disminución o pérdida de respuesta a nivel de los receptores, implicando disminución verdadera de la potencia y/o eficacia del fármaco. Entre otros motivos, puede ser consecuencia de los siguientes mecanismos: *down-regulation* de receptores, (es decir, la exposición prolongada a un fármaco puede reducir el número de sitios de unión en membranas neuronales sin alterar la afinidad por ellos); disminución en la capacidad de unión o de la competencia por los sitios de unión en los receptores por los metabolitos del fármaco. Un ejemplo de tolerancia funcional fue documentado por Butler et al.[11], quienes describieron un grupo de individuos que experimentaron sedación después de la administración de PB, con una reducción notable de este síntoma dos semanas más tarde, a pesar de niveles séricos cinco veces mayores del fármaco administrado. Por un lado, la tolerancia a CBZ es explicada, en parte, por la autoinducción del sistema microsomal hepático, que ocasiona depuración más rápida con disminución de las concentraciones séricas en pocas semanas después de la administración del fármaco (tolerancia metabólica), por otro lado, con este fármaco, los efectos adversos son significativamente menos importantes después de algunas semanas de terapia que los encontrados con niveles sanguíneos similares poco después de su introducción (tolerancia funcional). Desafortunadamente, el desarrollo de tolerancia funcional a los efectos antiepilépticos en días, meses o incluso años está bien establecida con las benzodiacepinas, VPA, acetazolamida y la vigabatrina (VGB). Estudios en animales sugieren desarrollo de tolerancia con barbitúricos y PHT.

Implicancia práctica

La forma ideal de administrar un FAE es por medio de incrementos pequeños de dosis, para permitir el desarrollo de tolerancia para los efectos adversos, facilitanto la adhesión terapeútica del paciente.

Toxicidad

Los efectos tóxicos de los fármacos antiepilépticos pueden ocurrir como resultado de un efecto conocido (y deseable) de estos agentes, afectando otras partes del cuerpo, en particular el sistema nervioso. Estos efectos son predecibles y estrechamente relacionados con los niveles plasmáticos. Los efectos idiosincráticos son efectos inusuales de cualquier intensidad, que pueden o no estar relacionados con la dosis y ocurrir sólo en un pequeño porcentaje de individuos. Como ejemplos; hiperplasia gingival asociada con PHT, hepatotoxicidad con VPA, confusión y psicosis con VGB y el síndrome de Stevens-Johnson por lamotrigina (LTG). A veces, estos efectos están asociados a una titulación rápida del fármaco en el inicio de la terapia, como el *rash* cutáneo observado con CBZ y LTG.

Implicancia práctica

La titulación lenta con incrementos pequeños de dosis, durante la introducción de FAEs específicos tales como PB, PHT, CBZ y LTG, puede evitar la aparición de *rash* cutáneo.

Metabolismo de los fármacos antiepilépticos a lo largo de la vida

Absorción

En neonatos, la absorción de los medicamentos por el tracto gastrointestinal es lenta e impredecible, particularmente para compuestos relativamente insolubles, como PHT y CBZ. Esto puede ser el resultado de una falta de producción de ácido por el estómago. El pH gástrico es neutro en los primeros 10 a 50 días de vida, cayendo a valores semejantes a los observados en adultos alrededor de los dos años de edad. El vaciamiento gástrico es lento y errático durante los seis a ocho primeros meses de vida. El desarrollo de los procesos de absorción madura rápidamente, de tal forma que la biodisponibilidad oral de los FAEs en lactantes y niños es frecuentemente mayor que en adultos.

Unión a proteínas

Los neonatos, y en especial los prematuros, muestran una marcada disminución de unión a proteínas debido a la persistencia de albúmina fetal (la cual presenta escasa capacidad de unión), menor cantidad de proteínas plasmáticas y competencia por la unión a ellas, debido a los altos niveles de bilirrubinas y ácidos grasos libres.

Biotransformación y eliminación

En neonatos, el sistema enzimático hepático es inmaduro, particularmente en prematuros, promoviendo la eliminación lenta de los FAEs. Este sistema presenta una maduración rápida posterior al nacimiento. Los lactantes, comparados con adultos, son considerados metabolizadores rápidos, presentando velocidad de metabolización de dos a seis veces mayor que los adultos. Con el crecimiento, el metabolismo de los fármacos disminuye y su velocidad se reduce de tal forma que a los seis años de edad es igual a dos veces la del adulto, equiparándose esta última alrededor de la adolescencia. En cuanto a la depuración renal, que es más lenta en los primeros meses de vida debido a la inmadurez, ésta se equipara con la de los adultos entre los seis y diez años de edad.

Implicancia práctica

En niños, es difícil individualizar las dosis de los FAEs. En comparación con los adultos, son necesarias dosis más elevadas en relación al peso. Con excepción del período neonatal, el acortamiento de las vidas medias de eliminación exige administraciones más frecuentes para mantener los niveles plasmáticos estables y, finalmente, el monitoreo de los niveles plasmáticos es más importante en esta franja etaria.

Dado que la depuración de los fármacos en el anciano es menor que en adultos de edad media, es recomendable que el tratamiento sea iniciado en dosis más bajas hasta que puedan ser verificados por la respuesta clínica y los niveles plasmáticos estables.

Niveles séricos - Concepto de rango terapeútico

La concentración sérica de un FAE es la cantidad del fármaco (por peso) disuelta en una unidad de volumen de suero. El LCR es un ultrafiltrado plasmático con baja concentración de proteínas (y, por tanto, con poca unión de fármacos a proteínas). Las concentraciones en LCR de PHT, PB, primidona, CBZ y ESM son usualmente idénticas a las concetraciones libres de estos fármacos en el suero. Concentraciones similares se aplican a la saliva y las lágrimas, en donde se podrían medir concentraciones del fármaco libre similares a las del suero. La mayoría de los laboratorios, por dificultades técnicas, miden sólo la dosis total del fármaco, es decir, la concentración total de moléculas, tanto libres como unidas a proteínas.

En el año 2008, de acuerdo con Panayiotopoulos[12], una subcomisión de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) elaboró una guía para monitoreo de los niveles terapeuticos (MNT)[13]. En ella, se enfatizó que los rangos de referencia usados por los laboratorios y en la práctica clínica, no son sinónimos de rangos terapéuticos. El rango de referencia de un FAE corresponde a una padronización estadística de la concentración del FAE obtenida de estudios poblacionales e indica los niveles plasmáticos en los cuales la mayoría de los pacientes alcanza el control de las crisis epilépticas. El nivel inferior de este rango de referencia es el límite bajo el cual es improbable que ocurra una respuesta terapéutica, mientras el límite superior es aquel encima del cual probablemente ocurrirá toxicidad. Las concentraciones plasmáticas situadas entre estos dos límites no deben ser consideradas como normales, pues la concentración normal de un fármaco en un organismo es cero[12].

Definición

Rango de referencia: Es el rango de concentración de un fármaco, en el cual la mayoría de los pacientes alcanza el efecto terapéutico deseado sin efectos adversos.

El rango de referencia puede ser útil para guiar el tratamiento en determinadas situaciones de la práctica clínica, pero la mantención de las dosis de FAEs efectivas se debe basar en criterios clínicos, cuando la variabilidad entre los pacientes es considerable. Varios individuos pueden alcanzar efectos terapéuticos beneficiosos con concentraciones plasmáticas de FAEs fuera de los límites de rangos de referencia. Algunos pueden no presentar reacciónes adversas incluso cuando se sobrepasan los límites tóxicos, mientras otros pueden presentar síntomas de toxicidad con niveles inferiores a sus concentraciones plasmáticas a lo largo del día denominados niveles de valle, en contraposición a los momentos de concentracion máxima ($C_{máx}$) del fármaco a lo largo del día – Niveles pico]. Por lo tanto, las concentraciones encontradas dentro del rango de referencia no son necesariamente terapéuticas, efectivas u óptimas y se recomienda que estos adjetivos no sean utilizados para reportar los resultados de dosificaciones plasmáticas de un fármaco. La terminología más correcta en la interpretación de los números registrados en ellas debe ser: "el resultado se sitúa dentro/por encima/por debajo del rango de referencia". Fue por estas razones que se hizo necesario introducir otro concepto en la MNT: el de rango terapéutico.

Definición

Rango terapeútico: Es definido como el rango de concentración del fármaco asociado a la mejor respuesta terapéutica para un determinado paciente, siendo, por lo tanto, una referencia individual del paciente.

Guía para la práctica clínica

El nivel es considerado terapéutico cuando el paciente tiene control de las crisis epilépticas y no presenta efectos adversos o, de estar presentes, son discretos. La dosis debe ser considerada elevada si hay reacciones adversas intolerables, independientemente del control de las crisis.

Aplicaciones clínicas

La MNT de un FAEs es útil en la práctica clínica, dado que permite un mejor control de las crisis, permitiendo minimizar los efectos adversos, siempre que se use de forma selectiva y adecuada para resolver un problema farmacocinético o farmacodinámico específico en un determinado paciente.

Entre los FAEs tradicionales, PHT, PB y CBZ son los que más probablemente necesitarán de MNT. VPA se relaciona a numerosas peculiaridades y gran varibilidad. La utilidad de la MNT para los FAEs más nuevos ha sido cuestionada por el hecho de que existe una amplia variación en sus concentraciones plasmáticas asociadas con la eficacia clínica y un considerable solapamiento entre la concentración-efecto y concentración-toxicidad. Este concepto ha sido objeto de revisiones, en particular en las mujeres, debido al hecho de que algunos de los nuevos FAEs, especialmente LTG, se ven influenciados significativamente por los anticonceptivos hormonales y el embarazo. Por otra parte, los antiepilépticos inductores enzimáticos afectan significativamente los niveles plasmáticos de topiramato y LTG, por ejemplo.

Estudios recientes en la literatura enfatizan los posibles rangos de referencia para cada uno de los nuevos FAEs.

Sin embargo, las evidencias de la utilidad de la MNT como guía para mejorar la terapia clínica son escasas y han sido objeto de grandes debates.

En la práctica clínica, la MNT está recomendada:

- Para establecer las concetraciones efectivas basales (rango terapéutico), en pacientes que hayan alcanzado estabilidad clínica, permitiendo comparaciones futuras y establecer posibles causas de una alteración en la respuesta terapéutica. Por ejemplo, cuando reaparecen crisis, en el embarazo o en pacientes en politerapia con FAEs u otros fármacos concomitantes.
- Para evaluar las causas potenciales de falta o pérdida de eficacia.

- Para verificar causas potenciales de toxicidad.
- Para evaluar adhesión terapéutica, particularmente en pacientes con crisis no controladas o reaparición inesperada de las crisis.
- Para guiar el ajuste de dosificación en situaciones asociadas a cambios o variabilidad farmacocinética, como en pacientes pediátricos, ancianos, pacientes con otras enfermedades o aquellos a quienes se les haya cambiado la formulación del fármaco utilizado. En fin, en situaciones en que se anticipa una alteración farmacocinética importante, como en el embarazo o cuando existe una interacción conocida al introducir o retirar otro fármaco.
- Para ajustar las dosis de FAEs que presentan una farmacocinética dependiente de la dosis, particularmente la PHT, molécula que presenta cinética de orden cero y la falta de previsibilidad de la relación dosis-nivel sérico.

La MNT es complicada cuando el paciente está bajo politerapia, dado que es improbable que el rango de referencia sea el mismo que cuando el FAE es ingerido aisladamente, en monoterapia o en combinación con otros FAEs (politerapia). Por ejemplo, la toxicidad de CBZ o VPA aparece en concentraciones plasmáticas más elevadas cuando estos FAEs son utilizados en monoterapia que cuando son administrados en combinación.

Para el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) [14], un organismo independiente que provee guías de recomendacines en el área de salud del Reino Unido, las indicaciones para MNT en epilepsia incluyen:

- Detección de falta de adhesión del medicamento prescrito.
- Sospecha de toxicidad.
- Ajuste de dosis de PHT.
- Revisión de interacciones farmacocinéticas.
- Condiciones clínicas específicas, como estado de mal epiléptico, gestación e insuficiencia hepática o renal.

Guía para la práctica clínica

La repetición de MNT en forma periódica en pacientes que tienen sus crisis controladas y no han presentado efectos adversos, solo para tener seguridad de que todo va bien, debe ser totalmente desaconsejada. Los niveles plasmáticos en el nivel valle de los FAEs son importantes para evaluar eficacia, mientras que la medición en nivel pico sirve para evaluar toxicidad. En el tratamiento con CBZ u oxcarbazepina, la ocurrencia de diplopia indica exceso de medicamento, independientemente de los niveles obtenidos en la MNT.

Momento para la toma de niveles plasmáticos

El momento para tomar los niveles plasmáticos y utilizar en la práctica clínica la MNT, requiere en forma imperativa del conocimiento de la historia de distribución de las dosis del fármaco. La toma debe ser realizada después que el fármaco haya alcanzado sus niveles estables, los cuales son logrados cuatro a cinco vidas medias después del inicio del tratamiento o cambio de la dosis (Figura 8). Los valores de las vidas medias y otros parámetros farmacocinéticos de los FAEs pueden ser encontrados en el artículo de la ILAE[13].

La falta de adhesión al fármaco de un paciente en el periodo de 3 a 4 vidas medias antes de la toma de sangre, puede afectar significativamente la concentración plasmática y causar intepretación errónea de los resultados. La concentración plasmática puede ser subestimada cuando la muestra de sangre es recolectada antes de que la concentración pasmática estable del fármaco haya sido alcanzada. Al contrario, puede ser sobrestimada cuando la muestra sanguínea es tomada antes de que la autoinducción se realice para FAEs que presentan este problema farmacocinético, como es el caso de la CBZ.

Para FAEs de vidas medias largas (como ESM, PB, PHT), el momento de la colecta no es importante, pues las flutuaciones plasmáticas de estos fármacos son poco importantes a lo largo de las 24 horas del día y las muestras pueden ser tomadas en cualquier momento.

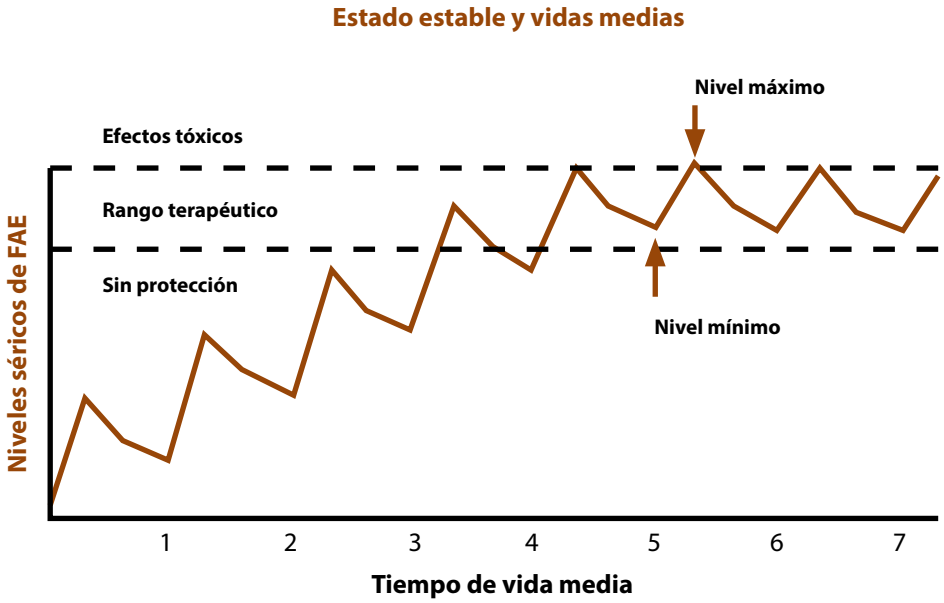


Figura 8. Niveles de pico (nivel máximo) y de valle (nivel mínimo) después de la estabilización de los niveles sanguíneos, que ocurre después de cuatro a cinco vidas medias. La medición de niveles plasmáticos debe ser realizada después de conseguir niveles estables, los cuales son variables, dependiendo de la vida media de cada fármaco[4].

Para FAEs de vidas medias cortas (como CBZ, lamotrigina, topiramato, VPA, gabapentina, levetiracetam y pregabalina), es importante estandarizar el tiempo de obtención de la muestra en relación a la dosis. Para estos FAEs, se recomienda que las muestras sanguíneas sean tomadas antes de la primera dosis, cuando la concentración sanguínea se encuentra en su límite inferior (nivel de valle), siendo importante para evaluar ineficacia. Por otro lado, también pueden tomarse en el momento que el fármaco alcanza su concentración máxima (nivel de pico), siendo útil para evaluar toxicidad.

Guía para la práctica clínica

No hay ninguna indicación para realizar MNT antes de que hayan transcurrido cuatro a cinco vidas medias desde el comienzo del tratamiento o un cambio en la dosis. MNT es útil para evaluar la ineficacia cuando se logra la concentración de plasma en su nivel valle (antes de la siguiente dosis). MNT es útil para evaluar la toxicidad cuando se alcanza la concentración plasmática en su nivel máximo.

Fármaco antiepiléptico ideal

Los datos farmacocinéticos anteriormente citados, permiten delinear el perfil ideal de un fármaco utilizado para el control de las crisis epilépticas:

- Agente seguro.
- Biodisponibilidad satisfactoria.
- Absorción enteral lenta o existencia de formulación de liberación prolongada.
- Vida media larga para facilitar la adhesión terapeútica.
- Cinética linear.
- Escasa unión a proteinas plasmáticas.
- Ausencia de inducción e inhibición de enzimas.
- Ausencia de metabólitos activos y/o tóxicos.
- Excreción renal como fármaco inalterado.

Referencias bibliográficas

1. Bourgeois BFD. Pharmacokinetics of anticonvulsants. In: Lüders HO (ed.). Epileptology: comprehensive review and practical exercises. Cambridge, 1998. p. 199-230.

2. Storpirtis S. Princípios de biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica e terapêutica dos medicamentos. In: Guilhoto LMFF, Storpirtis S (eds.). O impacto da diversificação de drogas antiepilépticas na prática clínica. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2010. p. 16-43.
3. Perucca E. Pharmacokinetics. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds.). Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1131-53.
4. Engel JrJ. General principles of treatment. In: Engel Jr J (ed.). Seizures and epilepsy. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013. p. 493-540.
5. Shorvon S. Pharmacokinetic principles of antiepileptic drug treatment. In: Shorvon S (ed.). Handbook of epilepsy treatment. 3. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. p. 147-57.
6. Perucca E, Richens IA. Biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antipileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 31-50.
7. Levy RH, Thunnel KE, Unadkat JD. Drug absorption, distribution and elimination. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antipileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 13-30.
8. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. J Clin Invest. 1988;82:1826-32.
9. FDA alert. Information for healthcare professionals: dangerous or even fatal skin reactions - Carbamazepine (marketed as carbatrol, equetro, tegretol, and generics). Disponível em: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketdrugsafetyinformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm.
10. Frey HH, Fröscher W, Koella WP, et al. Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. New York, Raven Press, 1986.
11. Butler TC, Mahaffee C, Waddell WJ. Phenobarbital: studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules. J Pharmacol Exp Ther. 1954;111(4):425-35.
12. Panayiotopoulos CP. Anti-epileptic drug prophylactic treatment. In: Panayiotopoulos CP (ed.). Principles of therapy in the epilepsies. London: Springer-Verlag, 2011. p. 30-5.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs – Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7):1239-76.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2004.

3 Evolución de la terapéutica medicamentosa de las epilepsias

Elza Márcia Targas Yacubian

Profesora Adjunta Libre-docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Historicamente, los fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden ser clasificados en tres generaciones (Figura 1). La primera generación comprende aquellos comercializados entre 1857 y 1958 e incluye al bromuro de potasio, el fenobarbital y varias moléculas derivadas de la estructura de los barbitúricos, tales como la fenitoína, la primidona, la trimetadiona y la etosuximida. La segun-

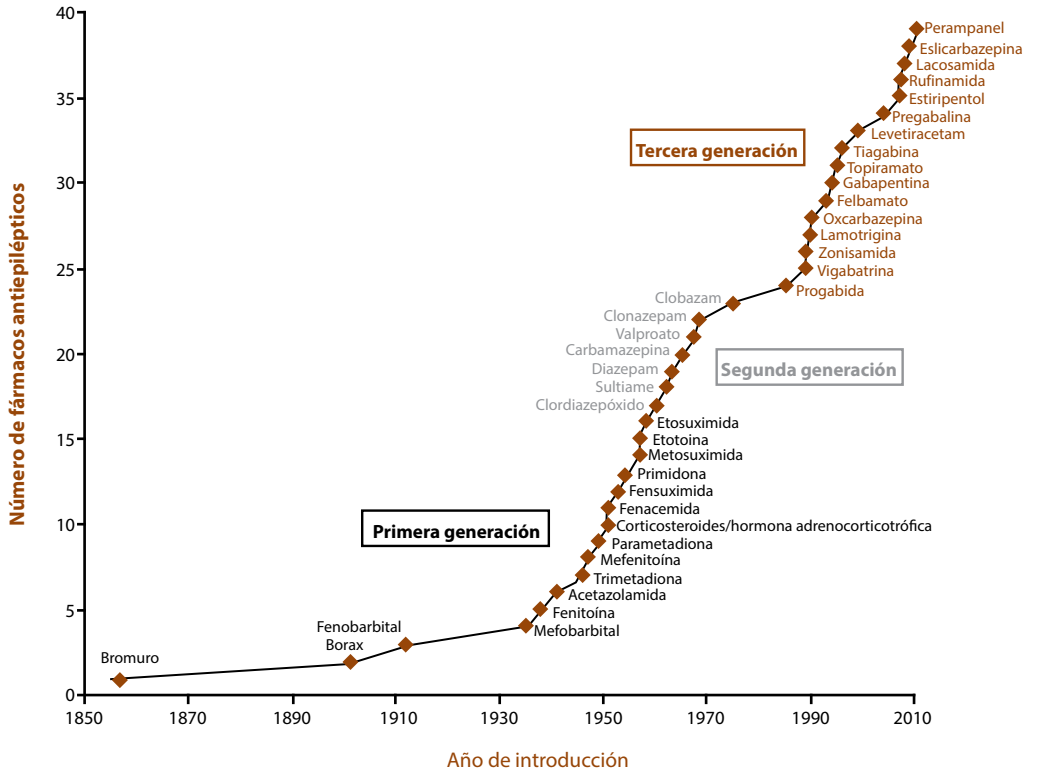


Figura 1. Introducción de fármacos antiepilépticos en el mercado desde 1857 hasta 2012 (modificado de 1).

da generación incluye fármacos como la carbamacepina, el valproato y los benzodiacepínicos, introducidos entre 1960 y 1975, químicamente diferentes a los barbitúricos. Justo después de 1980, pasaron a ser comercializados compuestos de tercera generación, constituidos por fármacos descubiertos por el "desarrollo racional", como la progabida, la gabapentina, la vigabatrina y la tiagabina, así como por otros que fueron descubiertos de forma accidental, como la lamotrigina y el topiramato. Ahora somos testigos del desarrollo de FAEs de cuarta generación[1].

En 1857, dos milenios después de numerosas tentativas terapéuticas infructíferas para tratar las crisis epilépticas, Sir Charles Locock, un obstetra inglés, introdujo el bromuro de potasio como medicación eficaz para controlar la epilepsia histérica en 14 de 15 mujeres con crisis catameniales[2] (Figura 2). Un mito popular de la época era que la epilepsia era una manifestación de histeria y una consecuencia de la masturbación. Parecía lógico prescribir sales de bromuro de potasio y, más tarde, una solución que contenía una mezcla de sales de bromuro de sodio, potasio y antimonio debido a sus propiedades sedantes y antiafrodisíacas. El bromuro era el único fármaco eficaz para el tratamiento de las epilepsias hasta 1912, año en el cual Alfred Hauptmann, explorando las propiedades sedantes del fenobarbital, observó disminución en la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes que consumían bromuro[3] (Figura 3). Hacia finales de la década de 1910, el fenobarbital se convirtió en el tratamiento de elección para las epilepsias y así permaneció hasta finales de la década de 1930, cuando Merritt y Putnam, al descubrir el modelo de electrochoque en gatos, iniciaron una investigación activa en la búsqueda de fármacos más eficaces y mejor tolerados, descubriendo la eficacia de la fenitoína, molécula desprovista de efectos sedantes que había sido sintetizada en 1908 y permaneció abandonada hasta finales de la década de 1930, época en la que se creía que todo FAE necesariamente debía tener propiedades sedantes[4] (Figura 4). Putnam y Merritt, con el éxito de su modelo, hicieron más que simplemente descubrir la fenitoína. Ellos demostraron que un procedimiento de laboratorio podía ser utilizado como un modelo de epilepsia, y que el ensayo de moléculas eficaces en el control de las crisis epilépticas no necesariamente tenían que presentar efectos sedantes. El éxito de este emprendimiento inauguró la investigación neurofisiológica de las epilepsias, estableciendo el puente entre la industria farmacéutica y la investigación experimental, abriendo el camino para el desarrollo de otros FAEs (Figura 5).

Figura 2. Charles Locock (1799-1875).

La dieta cetogénica, aunque ya conocida por los médicos en los tiempos de Hipócrates y referida en la Biblia como efectiva para el control de las crisis (por medio del ayuno y las oraciones), florece en la década de 1920 como una opción terapéutica que, incluso en nuestros días, también ha sido explorada como alternativa al tratamiento con FAEs[5].

27. August 1912. MUENCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT. 1907

In diese Gruppe möchte ich auch jene Individuen einbeziehen, die teils durch ihren Beruf (Kesselschmiede, Schlosser etc.), teils durch überstandene Noxen (Trauma, Typhus etc.) Veränderungen ihres nervösen Kochlearapparates zeigen.

C. Otosklerose.

Ob die Veränderungen des Gehörorganes, die man als Otosklerose bezeichnet, in das Mittelohr oder in das innere Ohr oder in beide zu lokalisieren sind, ist eine Frage, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll. Es ist aber ausser Zweifel, dass die nervösen Elemente des Ohres in einer Reihe von Fällen sicher in den pathologischen Prozess einbezogen sind.

Ausserdem spricht das familiäre Auftreten und die Heredität dieser Erkrankung dafür, dass es sich bei solchen Individuen um ein a priori nicht normales, und zwar minderwertiges Gehörorgan handelt, das eine geringere Widerstandsfähigkeit besitzt.

Dieses Faktum allein genügt schon, um bei solchen Individuen die Salvarsanbehandlung zu unterlassen. Bei 2 Fällen von Otosklerose, die ich erst nach der Injektion zur Untersuchung zugewiesen bekam, hatte nach Angabe der Patienten die Schwerhörigkeit seit der Salvarsanbehandlung bedeutend und rapid zugenommen. Beide Kranken behaupteten, vorher normal gehört zu haben. In beiden Fällen fand ich bei vollbeiden Ohren auf, die seither unverändert blieb. Auch Leidler hat aus der Wiener Poliklinik einen derartigen Patienten demonstriert.

Ob auf Grund der vorliegenden Beobachtungen bei Lues hereditaria Salvarsan injiziert werden soll, muss eine noch offene Frage bleiben. Denn einerseits sind bedeutende Besserungen, andererseits ebenso bedeutende Verschlechterungen in der Funktionstüchtigkeit des Ohres sichergestellt.

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Freiburg i. B. (Geheimrat Hoche).

Luminal bei Epilepsie.

Von Dr. Alfred Hauptmann, Assistent der Klinik.

Im Laufe der letzten Wochen ist eine grosse Anzahl von Mitteilungen über die Ergebnisse, welche mit einem neuen Schlafmittel „Luminal" (Farbwerke Fr. Bayer & Co.) erzielt worden sind, erschienen, die insgesamt seine hervorragende Brauchbarkeit als Schlafmittel, Sedativum und Hypnotikum hervorheben, zumal es in Form des löslichen Natriumsalzes auch eine subkutane Anwendung gestattet. Eine ausführliche Mitteilung unserer diesbezüglichen Mitteilungen würde nichts wesentlich Abweichendes ergeben.

Auch wir fanden, dass es in Dosen von 0,2 bis 0,3 bei

Figura 3. Publicación de 1912 sobre el uso de luminal en epilepsia por el Dr. Alfred Hauptmann (1881-1948).

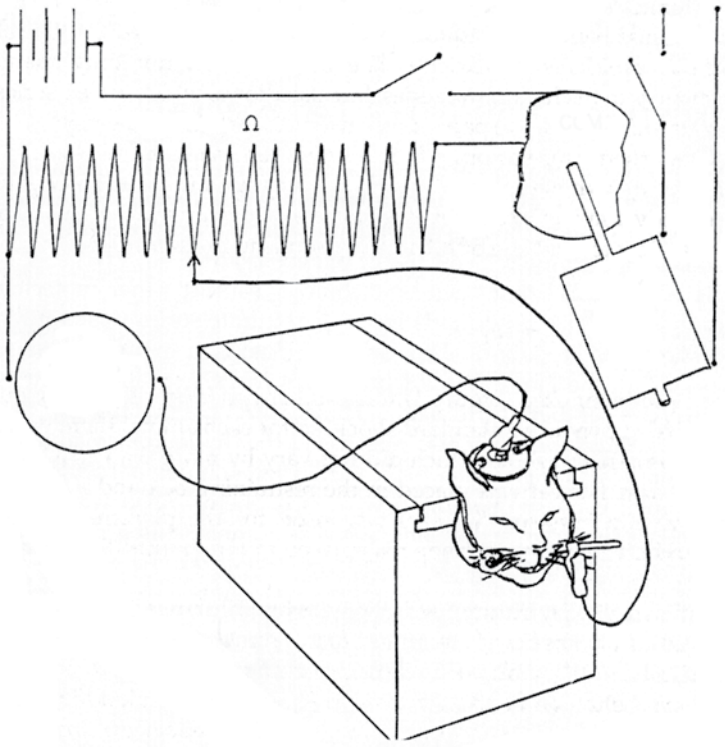


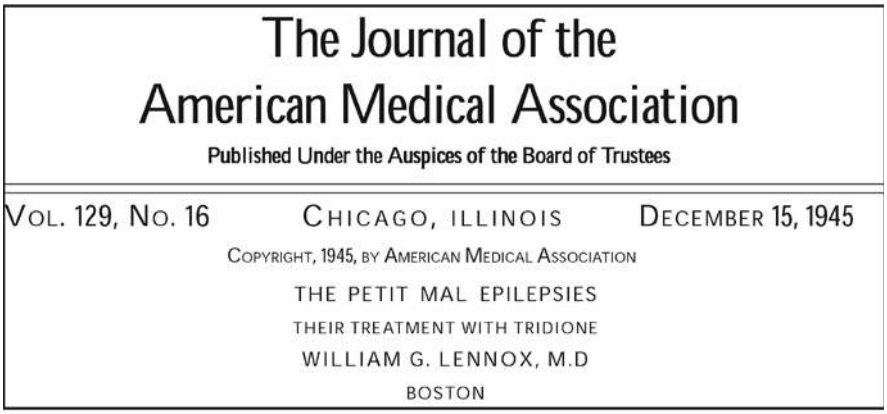
Figura 4. Circuito empleado por Putnam y Merritt que permitía que una corriente interrumpida de amperaje predeterminado fuese aplicada en la cabeza del animal y se determinara el umbral para convulsiones.

Figura 5. Tracy Putnam (1894-1975) y H. Houston Merritt (1902-1978), cuyos estudios marcaron el final del empirismo en el descubrimiento de fármacos antiepilépticos.

En la década que siguió el descubrimiento de la fenitoína, Goodman et al. iniciaron varios estudios sobre la fisiología de las crisis en animales y seres humanos y consiguieron una batería de pruebas para investigar compuestos con actividad antiepiléptica, particularmente el electrochoque máximo (ECM) y el modelo de pentilenotetrazol (PTZ)[6]. En la prueba de ECM, un choque de corriente alterna de 60 Hz y 50 mA (en ratones) o 150 mA (en ratas) es administrada a través de electrodos localizados en la córnea por 0,2 segundos. El objetivo es verificar la eficacia de determinado agente en abolir la extensión tónica de los miembros posteriores. Clínicamente, los fármacos que presentan esta propiedad son eficaces en prevenir crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas. En el modelo de PTZ, una dosis convulsivante de PTZ (85 mg/kg en ratones; 70 mg/kg en ratas) es inyectada por vía subcutánea. Los animales son observados por 30 minutos para verificar la presencia de espasmos clónicos que persistan por lo menos 5 segundos. La ausencia de actividad clónica indica que la sustancia ensayada elevó el umbral crítico. Clínicamente, los compuestos que presentan esta propiedad impiden las crisis de ausencia. Aunque se han probado varios otros modelos animales, ninguno ha mostrado ser más eficaz para evaluar el uso clínico de los FAEs que estos dos modelos clásicos.

La trimetadiona, originalmente estudiada como analgésico, fue sintetizada en 1944, ensayada e introducida por Richards y Everett en los laboratorios Abbott[7] y clínicamente evaluada por Lennox en 1945[8] (Figura 6), demostrando un efecto selectivo sobre las crisis inducidas por PTZ, indicando su acción específica en los mecanismos generadores de las crisis de ausencia[7]. Para tratar este tipo específico de crisis, se desarrollaron posteriormente los compuestos cíclicos metosuximida y fensuximida, exitosamente, en 1960. El último de estos compuestos, la etosuximida, fármaco menos tóxico, es considerado hasta el presente una opción de primera línea para el control de las crisis de ausencia[9] (Figura 7).

A inicios de la década de 1950, la búsqueda de análogos del fármaco psicotrópico clorpromazina culminó con el descubrimiento de la carbamazepina en Basilea, introducida inicialmente al mercado suizo en 1963[10]. En esa época, fue también descubierta la potente acción antiepiléptica de los benzodiacepínicos, siendo aquellos con una estructura 1-4, como el diazepam, más importante por vía endovenosa, en cuanto aquellos benzodiacepínicos 1-5, como el clobazam, más sorprendente por vía oral[11]. Estas moléculas resultaron fundamentales para el control agudo de las crisis epilépticas subintrantes y del estado de mal epiléptico.



The Journal of the
American Medical Association

Published Under the Auspices of the Board of Trustees

VOL. 129, NO. 16 CHICAGO, ILLINOIS DECEMBER 15, 1945

COPYRIGHT, 1945, BY AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

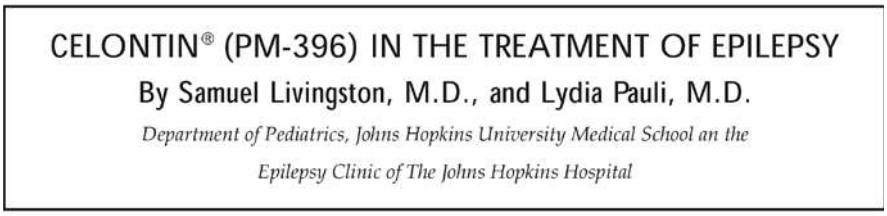
THE PETIT MAL EPILEPSIES

THEIR TREATMENT WITH TRIDIONE

WILLIAM G. LENNOX, M.D

BOSTON

Figura 6. Artículo original de William G. Lennox sobre las epilepsias de pequeño mal y su tratamiento con tridiona.



CELONTIN® (PM-396) IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

By Samuel Livingston, M.D., and Lydia Pauli, M.D.

Department of Pediatrics, Johns Hopkins University Medical School an the Epilepsy Clinic of The Johns Hopkins Hospital

Figura 7. Artículo original de Livingston describiendo el uso de Celotin® en epilepsia.

Sintetizado por Burton hacia finales del siglo XIX y utilizado como solvente de sustancias químicas orgánicas, al ácido valproico se le descubre su acción antiepiléptica en los laboratorios de Meunier, en Francia, a inicios de la década de 1960[12]. En 1963, durante la preparación de una serie de compuestos heterocíclicos que, debido a su baja solubilidad, ameritaron ser disueltos en varios solventes, entre los cuales estaba el ácido valproico, se encontró que varias moléculas tenían propiedades anticonvulsivantes y que esa acción era dependiente del solvente. Rápidamente, el ácido valproico demostró ser un fármaco muy eficaz para el control de las crisis en la epilepsias generalizadas idiopáticas y, unas décadas más tarde, también para las epilepsias parciales, siendo reconocido por su amplio espectro de acción[13].

Las últimas décadas están siendo marcadas por la búsqueda de nuevas moléculas fundamentadas en el conocimiento de los posibles mecanismos fisiopatogénicos involucrados en las crisis epilépticas, en otras palabras, inicialmente fue la potenciación GABAérgica y, más recientemente, la reducción de los mecanismos de hiperexcitabilidad mediados por neurotransmisores excitatorios que ejercen su acción sobre diferentes tipos de receptores. Sin embargo, debido al conocimiento aún insuficiente sobre los mecanismo involucrados en las epilepsias, se observa que el desarrollo de nuevos FAEs se ha caracterizado por la casualidad y el empirismo.

Entre las moléculas nuevas, mientras que la vigabatrina, un análogo estructural del GABA, fue diseñada específicamente como un inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa, enzima reponsable de la degradación del GABA, algunos agentes, como la gabapentina, originalmente sintetizada como un compuesto

GABA-mimético, actúan por mecanismos aún no completamente dilucidados. Otros, como la lamotrigina, fueron originalmente sintetizados como una sustancia antifolato basado en el principio errado que la eficacia antiepiléptica de algunos FAEs podía ser dependiente de la inhibición del ácido fólico y que parece actuar en los canales de sodio dependientes de voltaje. El topiramato, una molécula originalmente estudiada en el metabolismo de los carbohidratos e inicialmente ensayada en modelos animales de epilepsia por la presencia de un radical sulfamato, presente en los inhibidores de la anhidrasa carbónica y con propiedades antiepilépticas, parece tener múltiples mecanismos de acción. En la década de 1990, en estudios sobre los mecanismos de acción de moléculas derivadas de la biotina, la combinación con alanina y después con la serina, dió origen al compuesto harkoserida. Estas modificaciones fueron realizadas por el americano Harold Kohn de la Universidad de Houston al observar la semejanza estructural de la molécula con fármacos que actúan en el sistema nervioso central. Así fue desarrollada la lacosamida.

La búsqueda de agentes con propiedades farmacocinéticas más adecuadas que los compuestos originales, cuyas propiedades antiepilépticas ya habían sido previamente reconocidas, culminó con el desarrollo de moléculas como las fosfenitoína (a partir de la fenitoína), oxcarbazepina (de la carbamazepina), levetiracetam (del piracetam) y pregabalina (de la gabapentina).

Referencias bibliográficas

1. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. Epilepsia. 2011;52(4):657-78.
2. Locock C. Discussion of a paper by E. H. Sievking: meeting of the Royal Medical and Chirurgical Society of London. Lancet. 1857;1: 527.
3. Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. Munch Med Wochenschr. 1912;59:1907-9.
4. Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. Science. 1937;85:525-6.
5. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. Med Record. 1921;99:1037.
6. Swinyard EA, Goodman LS. Introduction. In: Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP (eds.). Antiepileptic drugs. 1. ed. New York: Raven Press, 1972.
7. Richards RK, Everett GM. Analgesic and anticonvulsant properties of 3,5,5-trimethyloxazolinine-2,4-dione (Tridione). Fed Proc. 1944;3:39.
8. Lennox WG. The petit mal epilepsies: their treatment with Tridione. JAMA. 1945;129:1069-74.
9. Livingston S, Pauli L. Celontin in the treatment of epilepsy. Paediatrics. 1957;19:614-7.
10. Theobald W, Kunz HA. Zur Pharmakologie das Antiepilepticums 5, carbomyl-5H-dibenzo(bf) azepin. Arzneimittelforshung. 1963;13:122.
11. Gastaut H. Propriétés antiépiléptiques exceptionelles et méconnues d'un anxiolytique de commerce: le clobazam. Concours Med. 1978;100: 3697-701.
12. Meunier H, Carraz G, Meunier V, et al. Propriétès pharmacodynamique de l'ácide N-propylacetique. Therapie. 1963;18:435-8.
13. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med. 1992;327:765-71.
14. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. Seizure 2010;19(10):650-5.

Parte 2

El período empírico. Los fármacos antiepilépticos tradicionales

4. **Fenobarbital. Un fármaco efectivo más de un siglo después de su descubrimiento**
   Marilisa Mantovani Guerreiro
   Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
5. **Fenitoína. Explorando la estructura molecular de los barbitúricos**
   Carmen Lisa Jorge
6. **Carbamazepina. El desarrollo a partir de los psicotrópicos**
   Jaderson Costa da Costa
7. **Valproato. El amplio espectro de un disolvente**
   Elza Márcia Targas Yacubian
8. **Benzodiacepinas. Efectos ansiolíticos y antiepilépticos**
   Patricia Braga
   Alicia Bogacz

4 Fenobarbital
Un fármaco efectivo más de un siglo después de su descubrimiento

Marilisa Mantovani Guerreiro
Profesora Titular de Neurología Infantil del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.
Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Profesor Titular de Neurología del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

El fenobarbital (PB), un medicamento sedante e hipnótico, fue introducido en 1912, hace casi más de un siglo (Figura 1).

Este barbitúrico demostró ser más eficaz y menos tóxico que los bromuros, el único fármaco antiepiléptico (FAE) disponible para entonces, por lo que rápidamente se convitió en el medicamento de elección para el tratamiento de las epilepsias. Diversos análogos del ácido barbitúrico fueron sintetizados a inicios del siglo. Dentro de ellos, el mefobarbital resultó eficaz como antiepiléptico y pasó a ser comercializado en los Estados Unidos en 1935.

El PB es probablemente uno de los FAEs más indicado en todo el mundo. Su popularidad está asociada básicamente a tres factores: bajo costo, larga experiencia clínica y buena seguridad (específicamente en relación a los efectos asociados al riesgo de muerte). Sus más de cien años de uso clínico le confieren un nivel sin precedentes de conocimiento y seguridad sobre su eficacia y tolerabilidad. Actualmente, no es un medicamento de elección en la mayoría de las crisis epilépticas, excepto en los recien nacidos[1]. Todavía, sin embargo, el PB se acepta como una alternativa en el arsenal de FAEs. En términos comparativos, el PB ocupa el mismo lugar que la carbamazepina (CBZ), la fenitoína (PHT), la primidona (PRM) y el valproato (VPA). Está incluido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un medicamento esencial[2]. En plena era de los nuevos FAEs, todavía hay un lugar para el PB en el tratamiento médico de muchas formas de manifestaciones epilépticas, siendo el tratamiento farmacológico para la epilepsia que presenta el mejor costo-beneficio[3]. Por este motivo, se ha utilizado ampliamente en la salud pública, como en las zonas rurales de China, mostrando beneficios sin mayores impactos negativos sobre la cognición[4,5].

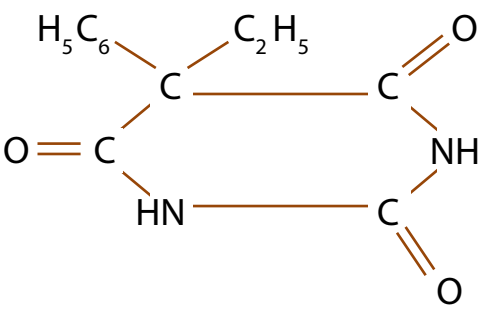


Figura 1. Estructura química del fenobarbital.

Mecanismos de acción

Quimicamente, el PB es el ácido 5-etil-5-fenil-barbitúrico.

Parece aumentar la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Además, en modelos animales, protege contra crisis inducidas por electrochoque y, a diferencia de la PHT, CBZ y PRM,

también protege contra crisis inducidas por convulsivantes químicos, como el pentilenotetrazol. También aumenta el umbral y disminuye las post-descargas electroencefalográficas desencadenadas por estimulación eléctrica. Así, aumenta las corrientes post-sinápticas de receptores mediadas por cloro, prolongado la apertura de los canales de cloro. A nivel pre-sináptico, el PB puede provocar una reducción de los potenciales de acción dependientes de calcio.

Datos farmacocinéticos

La forma sódica tiene buena solubilidad en agua y una biodisponibilidad en las presentaciones orales mayor del 90%. También tiene una buena biodisponibilidad por vía intramuscular e intravenosa.

Cuando se compara con la PHT y el VPA, el PB no tiene una gran unión a las proteínas séricas (45%). Por lo tanto, su fracción libre es el 55%.

La eliminación renal en la forma no metabolizada es el 20% al 25% en los adultos. Del 20% al 30% de la dosis es transformada en p-hidroxifenobarbital (un metabolito activo) y 50% es conjugada con ácido glucurónico. La eliminación sigue una cinética de primer orden o lineal.

La vida media es dependiente de la edad. En recién nacidos, generalmente es superior a las 100 horas. Durante el período neonatal, la eliminación del PB es acelerada, con una media de 63 horas durante el primer año y 69 horas entre el primero y los cinco años. En los adultos, varía entre 80 a 100 horas. No hay evidencia de autoinducción de su metabolismo[6].

Los niveles plasmáticos terapéuticos efectivos oscilan entre 15 a 40 µg/ml. El fármaco es administrado una vez al día (por lo general en la noche), en dosis de 50 a 200 mg para los adultos y de 3 a 5 mg/kg/día para los niños.

Interacciones medicamentosas

El PB es un inductor del metabolismo hepático, por lo que puede acelerar el metabolismo de los otros medicamentos.

En general, los niveles de CBZ y VPA son reducidos por la adición de PB. En el caso de la CBZ, la relación epóxido/CBZ puede ser incrementada con el PB.

El efecto del PB en el metabolismo de la PHT puede causar tanto inducción como inhibición competitiva, llegando a cierto equilibrio. Muy pocas veces es necesaria la modificación de la dosis de PHT.

Usualmente, el PB disminuye el nivel sérico de lamotrigina (LTG) y de topiramato (TPM), no interfiriendo con la vigabatrina (VGB). Cuando se adicionan al PB, esos mismos fármacos no interfieren en su nivel sérico.

Clinicamente, la interacción más importante es la inhibición en la eliminación del PB provocada por el VPA, necesitando frecuentemente, el ajuste de la dosis.

El PB puede inducir el metabolismo de muchos medicamentos, como teofilina, dicumarínicos, anticonceptivos orales y antipsicóticos atípicos[7]. Por lo tanto, la dosis mínima de estrogénicos es de 50 µg.

FAEs nuevos como la lacosamida (LCM), también son muy afectados por el uso concomitante de PB, con reducción significativa de su nivel sérico[8]. Las principales interacciones medicamentosas del PB estan descritas en la tabla 1.

Eficacia

Es el fármaco de elección para las crisis en el período neonatal.

En el gran estudio de Mattson et al.[9] sobre los hospitales de veteranos de guerra, en el que fueron comparados PHT, CBZ, PB, y PRM, en 622 adultos con crisis parciales y tónico-clónicas secundariamente generalizadas, los FAEs fueron igualmente eficaces en el control de las crisis tónico-clónicas. El PB y la PRM mostraron un menor porcentaje en el control de las crisis parciales que la CBZ y la PHT. A pesar de una eficacia similar, la incidencia de efectos adversos fue menor con el PB y la PHT. De igual manera, el PB tiene buena eficacia en las crisis tónico-clónicas generalizadas y eficacia razonable en las crisis focales y en las mioclónicas.

Tabla 1. Principales interacciones medicamentosas del fenobarbital

Acción aumentada por	Acción disminuída por	Aumenta la acción de	Disminuye la acción de
Fármacos antiepilépticos			
Fenitoína	Fenitoína	Fenitoína	Fenitoína
Valproato			Valproato
			Carbamacepina
			Clonazepam
Otros fármacos			
Amitriptilina	Dicumarínicos		Alprenolol
Anti-histamínicos	Ácido fólico		Cloranfenicol
Corticoides	Fenilbutazona		Clorpromazina
Imipramina	Piridoxina		Dexametasona
Inhibidores de la monoaminoxidasa			Digitoxina
Analgésicos			Isoniazida
Propoxifeno			Metoprolol
Tranquilizantes			Contraceptivos orales
			Propranolol
			Antidepresivos tricíclicos

El PB es uno de los principales fármacos para tratar el estado de mal epiléptico refractario a las benzodiacepinas y la PHT.

El PB está entre los FAEs más eficaces en el tratamiento profiláctico de las crisis febriles, cuando se considera que éste es necesario.

En las epilepsias recién diagnósticadas, la eficacia es similar entre el PB y los demás FAEs convencionales[10].

Según la versión actualizada de la revisión basada en la evidencia de la ILAE para el tratamiento de las epilepsias de reciente diagnóstico, el uso de PB en niños tiene una evidencia clase III, semejante a la CBZ, LTG, PHT, TPM, VPA, VGB, clobazam y zonisamida[11].

Tolerabilidad

En función del largo tiempo de disponibilidad y del gran número de pacientes expuesto al PB desde 1912, es de esperarse un conocimiento satisfactorio de sus efectos adversos. Los principales efectos adversos del PB estan descritos en la tabla 2.

Dentro de los efectos neurotóxicos, la sedación, alteraciones del comportamiento (particularmente en la infancia, con reacción paradójica e hiperactividad), trastornos del ánimo (particularmente depresión) y alteración de la libido y potencia sexual[12]. Efectos adversos que son comunes para varios FAEs.

Sin embargo, merece especial referencia un aspecto vinculado con el uso de PB en niños y que esta en relación a las alteraciones del comportamiento. Dentro de estas alteraciones, tal vez la más notable es la hiperactividad.

Tanto o más importante que las alteraciones del comportamiento es el fenómeno relacionado a los problemas de aprendizaje. En este sentido, los datos disponibles son unánimes en sugerir que el uso de PB en niños con o sin epilepsia (como

Tabla 2. Principales efectos adversos del fenobarbital

Relacionados a la dosis	Ataxia, fatiga, sedación, depresión, dificultad de atención y memoria
No relacionados a la dosis	Erupción cutánea, trastorno del tejido conjuntivo (contractura de Dupuytren – Figura 2), deficiencia de folatos
Idiosincráticos	Agranulocitosis, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplásica, insuficiencia hepática, trombocitopenia

Figura 2. Contractura de Dupuytren en un niño de 10 años después del uso crónico de fenobarbital.

profiláctico en crisis febriles) se asocia a cocientes de inteligencia (CI) más bajos que en niños no medicados con PB o medicados con otros FAEs[13]. De hecho, mientras que niños sin epilepsia o niños con epilepsia y tratados con VPA muestran una ganancia significativa del CI durante el primer grado de escuela, los niños tratados con PB permanecen estacionados o incluso disminuyen su CI. Una revisión reciente sobre los efectos cognitivos del PB en niños demostró las dificultades de atención y memoria[14].

Respecto al aspecto bioquímico, hay referencias de las alteraciones del metabolismo de la vitamina D, provocando osteomalacia, raquitismo o hiperparatiroidismo secundario con el uso crónico de PB, particularmente en países del norte de Europa.

El tratamiento con PB se asocia a reducción de los niveles séricos de folatos y vitamina B12 y es un factor de riesgo para hiper-homocisteinemia[15]. El tratamieto con PB disminuye los niveles de T4 libre durante el primer y sexto mes de tratamiento y aumenta los niveles de hormona tiroestimulante a los seis y doce meses[16].

Teratogenicidad

El riesgo de malformaciones en la población general es de 2% a 3%. El riesgo de malformaciones con los FAEs tradicionales es de 4% a 6%. Tal hecho no parece ser diferente con el PB. Hernández-Diaz et al.[17], reportaron que 5,5% (11 de 199) de los hijos de madres que consumieron PB presentaron malformaciones menores, riesgo 2,9 mayor que con LTG. Sin embargo, hay más evidencia de defectos del tubo neural (espina bífida), hendidura palatina y malformaciones cardíacas.

El consumo de PB durante la gestación puede ocasionar defectos de la coagulación en los recién nacidos, prevenido con la administración de vitamina K. Pocas veces se ha descrito síndrome

de abstinencia en recién nacidos de madres que reciben PB.

Retirada del fenobarbital

A menos que no sea por una reacción idiosincrática, la retirada de PB debe ser lenta y gradual, para evitar la recurrencia de crisis o estado de mal epiléptico. El protocolo estandar es retirar 20 a 25 mg cada dos a tres semanas.

Única dosis diaria

Ahora se sabe que uno de los factores de mayor adherencia al tratamiento médico de las epilepsias depende del número de tomas al día del FAE. Cuanto mayor sea el número, menor es la adherencia al tratamiento. Por lo tanto, en ese aspecto, en función de su larga vida media, el PB es un FAE ideal.

Indicaciones del fenobarbital

Básicamente incluye las crisis neonatales, crisis febriles, crisis focales con generalización secundaria (particularmente crisis convulsivas) y estado de mal epiléptico.

Costo

Es innecesario extenderse sobre la importancia del costo de un tratamiento prolongado, algunas veces por el resto de la vida del paciente, en países con el perfil socioeconómico de América Latina.

Consideraciones finales

Es esencial reafirmar el gran espectro de las indicaciones del PB, la facilidad de su administración y su bajo costo.

En términos de toxicidad, se trata de un medicamento relativamente seguro, principalmente en adultos, a dosis bajas y adecuadas.

Su eficacia es semejante a los otros FAEs, particularmente para las crisis tónico-clónicas generalizadas.

Muchos de los efectos adversos atribuídos al PB son comunes en todos los FAEs.

La tolerabilidad de los FAEs es individual y variable, aspecto que debe ser respetado y considerado como criterio en la selección del tratamiento médico de las epilepsias.

Existe un prejuicio social y médico hacia el PB. Este fármaco se ha mantenido durante casi un siglo como el medicamento antiepiléptico más utilizado en el mundo y forma parte de todos los programas de epilepsia de la OMS.

Referencias bibliográficas

1. Porter RJ. Antiepileptic drugs: efficacy and inadequacy. In: Meldrum BS, Porter RJ (eds.). New anticonvulsant drugs. Londres: John Libbey, 1986. p. 3-15.
2. Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. Epilepsia. 2012;suppl. 8:S26-S39.
3. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. Epilepsia. 2012;suppl 8:S40-S46.
4. Kwan P, Wang W, Wu J, et al. Long-term outcome of phenobarbital treatment for epilepsy in rural China: a prospective cohort study. Epilepsia. 2013;54:537-42.
5. Ding D, Zhang Q, Zhou D, et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83:1139-44.
6. Prichard J, Mattson R. Barbiturates: an update. In: Pedley T, Meldrum B (eds.). Recent advances in epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. p. 261-77.
7. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. CNS Drugs. 2013;27:1021-48.
8. Contim M, Albani F, Riva R, et al. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. Ther Drug Monit. 2013 Dec;35(6):849-52.

9. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic/clonic seizures. N Engl J Med. 1985;313:145-51.
10. Yilmaz U, Yilmaz TS, Dizdarer G, et al. Efficacy and tolerability of the first antiepileptic drug in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. Seizure. 2014;23(4):252-9.
11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-63.
12. Reynolds E, Trimble M. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. Drugs. 1985;29:570-81.
13. Farwell J, Lee Y, Hirtz D, et al. Phenobarbital for febrile seizures - Effects on intelligence and on seizure recurrence. N Engl J Med. 1990:322:364-9.
14. Ljff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. Hand Clin Neurol. 2013;111:707-18.
15. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. Ann Neurol. 2011;69:352-9.
16. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. Seizure. 2014;23:29-35.
17. Hernández-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 2012;78:1692-9.

5

Fenitoína
Explorando la estructura molecular de los barbitúricos

Carmen Lisa Jorge

Asistente Doctora de la Clínica Neurológica del Instituto Central del Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

La fenitoína (PHT) fue introducida en la práctica clínica en 1938 y, desde esta época, ha sido uno de los fármacos antiepilépticos (FAEs) más utilizados en el tratamiento de las crisis epilépticas. La molécula de PHT fue sintetizada a partir de la estructura del ácido barbitúrico cuando, en 1923, Dox y Thomas, dos químicos orgánicos que estaban trabajando en el laboratorio Parke Davis, preparaban derivados fenil, buscando substituir grupos moleculares para obtener compuestos de la serie de los barbitúricos con efectos hipnóticos más potentes. Estos químicos mencionaron que las hidantoínas tenían un anillo estructural similar al de los barbitúricos, pero, curiosamente, uno de estos compuestos, la difenil-hidantoína, con dos anillos fenil, no producía efectos hipnóticos[1].

Estructura química

Putnam y Merritt[2] no creían, como se presumía previamente, que solo medicamentos hipnóticos tendrían acción antiepiléptica. Putnam relacionaba esta última propiedad a la presencia del anillo fenil en la molécula y, por este motivo, pasó a estudiar derivados barbitúricos con la adición de radicales fenil. Después de la aplicación de varios de estos derivados en un modelo experimental de gatos sometidos a electrochoque, Putnam y Merritt[2] mencionaron que la difenil-hidantoína no tenía efecto hipnótico y presentaba un efecto antiepiléptico importante (Figura 1).

Figura 1. Estructura química de la difenil-hidantoína.

Ya en 1938, Merritt y Putnam publicaron un ensayo clínico de 200 pacientes con crisis epilépticas frecuentes que recibieron difenil-hidantoína como primer FAE. En 142 casos tratados durante dos a 11 meses, la PHT controló las crisis de "gran mal" en 58% y redujo su frecuencia en otro 27%. En cuanto a las crisis de "pequeño mal", 35% fueron controladas y 49% acentuadamente reducidas. En relación a las "crisis de equivalentes psíquicos", 67% fueron controladas y 33% reducidas. No hubo muertes. Se observó dermatitis tóxica en diez pacientes (5%), púrpura trombocitopénico en uno y efectos tóxicos menores, generalmente transitorios,

como temblores, ataxia y mareos, en 15%[2]. Ésta es la extraordinaria historia de dos grandes científicos que crearon un método simple para probar efectos anticonvulsivantes de fármacos, mostraron que la eficacia de FAEs en animales podría ser reproducida en seres humanos, probaron que los efectos hipnóticos y antiepilépticos podrían ser independientes, demostraron que un FAE puede ser más efectivo en algunos tipos de crisis que en otros y desarrollaron una teoría experimental que aplicaron a un ensayo clínico humano con gran número de pacientes. Estas etapas del desarrollo de la PHT resumen los resultados de uno de los más fascinantes descubrimientos en la historia de la medicina.

Mecanismos de acción

La capacidad de la PHT de interferir en el transporte de sodio a través de la membrana neuronal es el mecanismo de acción más importante, que ciertamente representa la base de los efectos clínicos en el tejido neuronal. La PHT actúa en la conductancia de iones, en varios sistemas enzimáticos, en la potenciación post-tetánica, en la liberación de neurotransmisores y en varios sistemas de segundo mensajero como nucleótidos cíclicos y calcio. Estos hallazgos sugieren que tal fármaco tiene muchos sitios de acción en el sistema nervioso central (SNC)[3].

La PHT bloquea el desarrollo de la máxima actividad epileptiforme, reduciendo la propagación de las descargas. Estas observaciones experimentales son pertinentes a su efecto clínico en crisis tónico-clónicas generalizadas (TCGs) y en la epilepsia focal. Se cree que su mayor efecto antiepiléptico es su capacidad de bloquear el reclutamiento de células neuronales vecinas a la zona epileptogénica, evitando la propagación de las descargas. Característicamente, este fármaco bloquea la fase tónica de crisis TCGs inducidas por electrochoque, efecto hasta entonces obtenido en animales y también documentado en seres humanos sometidos a terapia electroconvulsiva[3].

Uso clínico

Indicaciones

La PHT es efectiva en el control de crisis focales y TCGs. Está contraindicada en crisis de ausencia y crisis mioclónicas y también en las epilepsias mioclónicas progresivas, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en otras encefalopatías epilépticas infantiles, aunque puede ser efectiva en crisis tónicas[4].

A pesar de su pH alcalino, puede ser utilizada por vía intravenosa, siendo, aún hoy, uno de los FAEs más utilizados en situaciones de emergencia, como en crisis repetidas o en el estado epiléptico. En la mayoría de los protocolos de manejo de crisis epilépticas, la PHT es utilizada después de la administración de diazepam. Su ventaja en relación al último medicamento es un tiempo de acción más prolongado. Además, puede ser utilizada en la fase de mantención. No obstante, a pesar de su acción anticonvulsivante, la PHT tiene un efecto depresor mínimo en el SNC. Sin embargo, más recientemente, otros medicamentos para uso intravenoso han sido empleados con eficacia semejante y menor riesgo cardiovascular en el tratamiento del estado epiléptico, como la fosfenitoína, el valproato de sodio, el levetiracetam y la lacosamida[5,6]. Estos FAEs de nueva generación presentan cinética más favorable y mejor tolerabilidad, lo que ha promovido la reducción de la utilización de PHT tanto en situaciones de emergencia como en uso crónico. Un estudio reciente, realizado con médicos epileptólogos y neurólogos mostró que solo 10% de los encuestados utilizarían PHT como FAE de primera o segunda línea en epilepsias focales y 45% relató no considerar el uso de este fármaco[7].

Formas de administración

La PHT es un ácido orgánico débil poco soluble en agua. Puede ser administrada por vía oral y su gran ventaja en relación a la mayoría de los otros FAEs es la posibilidad de la administración por vía intravenosa. Sin embargo, la solución para uso parenteral contiene PHT asociada a un vehí-

culo acuoso conteniendo 40% de propilenoglicol, 10% de etanol y ajustada al pH de 12 con la adición de hidróxido de sodio. Esta solución produce poca depresión respiratoria y cerebral, pero puede presentarse hipotensión arterial debida al solvente propilenoglicol utilizado para aumentar su solubilidad. La administración intravenosa puede causar arritmias cardíacas. Por tales motivos, se debe aplicar la inyección de PHT con monitoreo electrocardiográfico y de presión arterial, debiendo reducirse su dosis intravenosa en adultos mayores. Cuando es adicionada en frascos con grandes volúmenes de fluido de pH menores que el fisiológico (como glucosa al 5%), puede ocurrir precipitación. Es seguro usar PHT en una solución de cloruro de sodio al 0,9% en una dilución de 5 a 20 mg/ml (Figura 2). Habrá también serio riesgo de precipitación si otros fármacos fueran agregados a la solución de infusión. La infusión inicial de PHT debe ser realizada en 20 a 30 minutos en adultos, siendo el inicio de acción lento.

La PHT no debe ser administrada por infusión rectal o inyección intramuscular, y, si se produce extravasación a los tejidos perivasculares, puede ocasionar necrosis de tejido importante. La administración intravenosa sin dilución provoca dolor de quemadura en el lugar de la infusión y puede producir reacciones cutáneas locales importantes por la infiltración del tejido circundante. Por estos motivos, muchos evitan aplicar inyección intravenosa de PHT en neonatos, lactantes y ancianos. La infusión intravenosa puede producir el llamado "síndrome de mano violácea", complicación que ocurre en hasta 1,5% de los pacientes que reciben PHT por esta vía y que evoluciona en etapas: en las primeras horas, hay dolor, coloración azulada y edema en el lugar de la inyección que se propaga; en las 12 horas siguientes, hacia la extremidad distal del miembro, pudiendo producir necrosis de tejido. Entre los factores de riesgo figuran dosis elevadas de fenitoína, administraciones múltiples y grupos etarios más elevados[8].

Idealmente, la PHT debe ser infundida por medio de una bomba de infusión y con filtros insertados en el equipo para remover grumos de precipitación. Soluciones irritantes como la de PHT pueden causar flebitis química, así como su dilución inapropiada, infusión excesivamente rápida, presencia de pequeñas partículas en la solución y uso asociado de otros medicamentos que también causan flebitis, como antibióticos, especialmente betalactámicos. Debe lavarse el catéter con 10 ml de solución salina al 0,9% después de administrar el fármaco para mantenerlo limpio y permeable, a fin de evitar irritación venosa por la alcalinidad elevada de la solución. Debe ser removido inmediatamente cuando hay problemas en la infusión o síntomas o signos de flebitis (Figura 3).

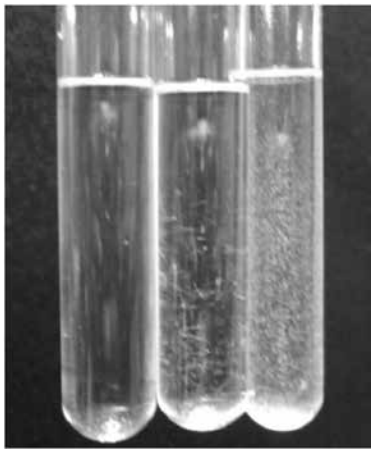


Figura 2. a: Fenitoína; b: fenitoína diluída en suero fisiológico al 0,9%; c: fenitoína diluída en suero glucosado al 5%.

Figura 3. La infusión de fenitoína requiere la presencia del enfermero al borde de la cama, bomba de infusión, filtro de línea y registro simultáneo de electrocardiograma.

La mayoría de los protocolos de tratamiento del estado epiléptico recomiendan utilizar inicialmente diazepam, seguido por la administración de PHT 20 mg/kg en *bolo*. Pero 10 mg/kg adicionales podrán ser administrados si es necesario. La velocidad de la infusión debe ser respetada, no sobrepasando 50 mg/min o 1 ml/min. En el tratamiento crónico de las epilepsias, la PHT es utilizada por vía oral y generalmente la dosis inicial, en adultos, es de 200 a 300 mg por día, divididos en dos o tres ingestas y de 5 a 7 mg/kg/día en niños. La dosis inicial puede ser ajustada conforme a la respuesta clínica y al nivel sérico.

Farmacocinética

Absorción

La PHT es administrada como sal sódica, la cual es rápidamente absorbida en el intestino. Sin embargo, la tasa de absorción se relaciona al pH del medio, la solubilidad y la concentración. La formulación usada y el tamaño de las partículas también pueden llevar a la disminución o al aumento de la absorción. Una pequeña absorción ocurre en el estómago por el pH ácido, siendo el fármaco más soluble en el duodeno, donde el pH es 7 a 7,5. La absorción es variable e incompleta. Después de la administración oral de una dosis única, el pico de concentración es alcanzado en cuatro a ocho horas. En recién nacidos y niños de hasta tres meses, la PHT tiene absorción incompleta por vía oral. Por vía intravenosa, presenta eficacia clínica aproximadamente diez minutos después de la inyección.

Distribución

La PHT se une rápidamente a las proteínas plasmáticas en un 90%, manteniéndose en forma ionizada, lo que permite el desplazamiento de las moléculas a través de las membranas celulares por el proceso de difusión. Alcanza el máximo del volumen de distribución 15 minutos después de la absorción.

Eliminación

El 95% de la dosis sufre metabolización hepática por el CYP2C9. Los principales metabolitos son 5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína(*p*-HPPH) y di-hidrodiol. La metabolización ocurre a través del sistema enzimático P-450. El fármaco es un potente inductor enzimático. Después de la administración oral, la vida media de eliminación de la dosis que resulta en niveles terapéuticos es, en promedio, de 22 horas (7 a 42 horas). La vida media de eliminación es más corta con el uso por vía intravenosa (10 a 15 horas)[9].

Dosificación de niveles séricos

La PHT posee farmacocinética no linear. Para compuestos con farmacocinética no linear, las concentraciones plasmáticas aumentan y disminuyen más rápidamente que el incremento o disminución de la dosis (Figura 4).

De esta forma, si hay aumento o disminución de la dosis de PHT, la concentración plasmática no podrá ser estimada por medio de un cálculo matemático simple y linear, aún conociendo la dosis previa. El resultado será siempre una concentración más elevada o más baja que lo esperado, de manera que el uso de dosis seriadas de niveles séricos es muy útil en la titulación de la dosis. El tiempo para alcanzar un nuevo nivel sérico estable después del aumento o disminución de la dosis puede ser de hasta 28 días. El nivel sérico terapéutico es de 10 a 20 µg/ml.

Debe darse especial atención a pacientes con niveles bajos de albúmina. Como la PHT presenta una alta unión a proteínas, estos pacientes tendrán una fracción libre de PHT más elevada, por lo que tienen mayor riesgo de intoxicación. Entre los métodos que pueden predecir la concentración total de PHT ante niveles bajos de albúmina, el mejor documentado es el de Sheiner-Tozer:

Cn (concentración total de PHT) = Co (PHT en mg/l)/0,2 x albúmina en g/dl +0,1.

Interacciones medicamentosas

La PHT presenta numerosas interacciones con otros fármacos, siendo la mayoría de ellas de

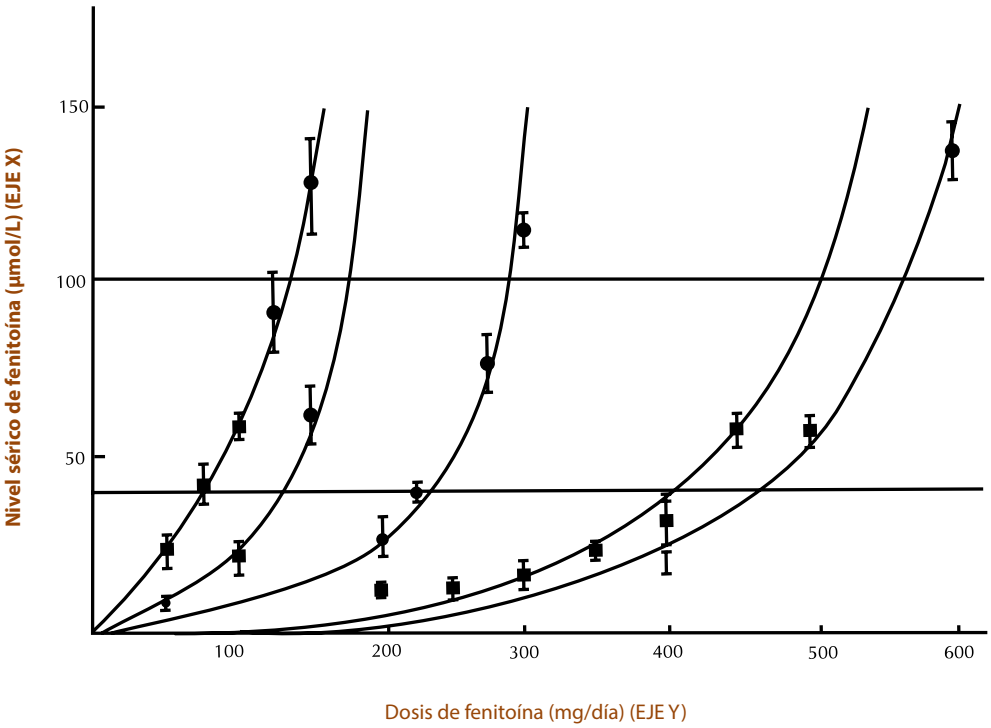


Figura 4. Relación entre la concentración sérica de fenitoína y dosis diaria en cinco pacientes. Cada curva representa la media de tres a ocho medidas de la concentración sérica. Por la farmacocinética de orden cero, observe que pequeños incrementos de la dosis pueden provocar grandes elevaciones en los niveles séricos con diferentes perfiles[9].

tipo farmacocinéticas, involucrando la inducción o inhibición de la biotransformación o alteración de la unión a proteínas plasmáticas. El resultado es el aumento o disminución del nivel plasmático de PHT o de otros fármacos[10].

Con otros fármacos antiepilépticos

Por inhibición del metabolismo de la PHT, felbamato y carbamazepina (CBZ) pueden provocar un aumento de los niveles plasmáticos. Dosis de lamotrigina (LTG), valproato (VPA), CBZ y benzodiacepínicos deben ser aumentadas, pues la PHT, por mecanismo de inducción enzimática, aumenta el metabolismo de estos fármacos. El uso de LTG es muy limitado cuando es asociado a la PHT y difícilmente se logra llegar al nivel terapéutico con esta asociación. El VPA puede mover la PHT de sus sitios de enlace con proteínas plasmáticas, aumentando, así, la fracción libre y pudiendo provocar intoxicación medicamentosa. PB y PHT son fuertes inductores del metabolismo hepático y, asociados, pueden presentar niveles séricos bajos.

Con otros fármacos

Omeprazol, cimetidina, disulfiram, isoniazida y quimioterápicos inhiben el metabolismo de PHT y, consecuentemente, elevan su nivel plasmático.

Diversos medicamentos disminuyen sus niveles cuando se asocian a la PHT, como anticoagulantes orales (warfarina), ciclosporina, fármacos anti retrovirales, ácido fólico, dexametasona, losartana, sinvastatina y anticonceptivos orales, pues la PHT, por mecanismo de inducción enzimática, aumenta el metabolismo de estos medicamentos.

Antiácidos en dosis elevadas pueden afectar las fracciones total y libre de PHT al alterar su absorción y unión a proteínas plasmáticas.

Efectos adversos

En la práctica diaria, los efectos adversos de la mayoría de los FAEs pueden ser divididos en dos grupos: efectos dosis-relacionados, que son relativamente benignos y frecuentes, y efectos idiosincrásicos, que son relativamente raros, graves y no dosis-relacionados.

Aproximadamente un 95% de los efectos tóxicos pertenecen al primer grupo y consisten, principalmente, en alteraciones cognitivas o de comportamiento, de la coordinación y equilibrio, disturbios gastrointestinales y alteraciones en la piel. Los efectos tóxicos potencialmente graves representan menos de un 5% de las reacciones adversas.

Efectos relacionados a la dosis

En general, los efectos agudos de PHT son observados con niveles por encima del terapéutico y, frecuentemente, se caracterizan por disfunción de los sistemas ocular y cerebro vestibular. Nistagmo y ataxia aparecen generalmente con un nivel sérico alrededor de 30 µg/ml; disartria, letargia y alteraciones mentales, en niveles de 30 a 40 µg/ml. Estupor se produce con niveles séricos de 40 a 60 µg/ml. Tales efectos se relacionan a la dosis y desaparecen con la reducción de ésta.

Un tratamiento más prolongado con dosis elevadas de PHT puede llevar a encefalopatía irreversible, caracterizada por déficit de la función mental y del ánimo. Existen descripciones de alteraciones de la personalidad, principalmente con dosis elevadas, síntomas depresivos y psicosis, siendo la depresión el principal efecto psiquiátrico relacionado a la PHT. Efectos cognitivos han llamado mucho la atención, como déficits de memoria, atención y concentración, principalmente con dosis excesivas y en pacientes de mayor edad.

Una acción tóxica poco frecuente es el efecto paradojal. Se trata del aumento de la frecuencia de crisis durante la intoxicación, pudiendo ocurrir al inicio de ésta o con el uso crónico del fármaco. Signos extrapiramidales como distonía, movimientos atetoides, coreiformes y, raramente, mioclonías pueden ocurrir en niveles aún más tóxicos.

Alteraciones cardíacas (bradicardia y bloqueo en la conducción atrioventricular) ocurren cuando la velocidad de infusión de 50 mg/min es sobrepasada. Factores como edad avanzada, problemas cardíacos e intoxicación por digital pueden ser importantes para provocar anormalidades cardíacas[11].

Efectos relacionados a la administración

La administración intravenosa debe ser hecha siempre en una vena gruesa y con monitoreo cardiovascular por el riesgo de hipotensión y arritmia. Es común que se produzca flebitis en venas menos gruesas, pudiendo producirse extravasación del fármaco con consecuente lesión arterial o de nervios periféricos.

Reacciones idiosincráticas

La reacción de hipersensibilidad ocurre entre dos y 12 semanas del uso del fármaco, siendo la manifestación más frecuente el *rash* cutáneo. Otros síntomas incluyen fiebre, compromiso de la función hepática, linfoadenopatía, nódulos esplénicos, eosinofilia, discrasia sanguínea y falla renal.

Otras manifestaciones más raras de hipersensibilidad pueden surgir, como el síndrome de Stevens-Johnson y bronquitis. El tratamiento consiste en suspender la medicación y administrar corticoides, evitando otras exposiciones[11].

Efectos tardíos o adversos crónicos

Efectos en el tejido conjuntivo

La hipertrofia gingival puede ocurrir en pacientes en uso crónico de PHT. Se trata de un efecto adverso frecuente que afecta hasta el 40% de los pa-

cientes que utilizan este medicamento, pero puede ser minimizado o prevenido con higiene oral adecuada y uso de 0,5 mg de ácido fólico[12]. La hiperplasia gingival puede estar relacionada a la predisposición individual, posiblemente debido a la presencia de una subpoblación de fibroblastos sensibles a la PHT. Algunos autores constataron una relación entre la dosis de PHT y la hipertrofia gingival. También estaría relacionada a la síntesis de colágeno y a la proliferación de fibroblastos.

El uso crónico de PHT promueve alteraciones en las características faciales, con aparición de un aspecto tosco, aumento del volumen labial, hirsutismo, hiper pigmentación y acné[11]. En la figura 5, se observan efectos en el tejido conjuntivo debido a la administración crónica de PHT.

Figura 5. Hipertrofia gingival, acné e hirsutismo, características del efecto crónico de la fenitoína.

Efectos neurológicos

Aunque anormalidades electro-fisiológicas en los nervios periféricos sean comunes en pacientes que estén utilizando PHT, la mayoría de las veces no ocasionan compromiso clínico significativo.

Reacciones hematológicas y deficiencia de folato

La deficiencia de folato es un síntoma común en pacientes tratados con PHT, produciendo anemia megaloblástica, que es reversible con la reposición de ácido fólico. Alteraciones en la coagulación por depleción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el período neonatal han sido asociadas al uso materno de PHT. En general, el sangramiento ocurre en las primeras 24 horas, recomendándose vitamina K a la madre en el último mes de gestación y al niño al nacimiento. Alteraciones hematológicas como anemia aplásica, granulocitopenia y trombocitopenia ocurren raramente. Puede haber aumento de nódulos linfáticos y, más raramente, se han descritos linfomas.

Disturbios endocrinológicos

En cuanto a la función tiroídea, la PHT puede disminuir el nivel de yodo unido a las proteínas, probablemente debido al desplazamiento de tiroxina de los sitios de unión proteica. En cuanto a la función pancreática, puede haber déficit discreto en la secreción de insulina, especialmente en pacientes pre-diabéticos y diabéticos. La PHT puede también influenciar el eje pituitario-adrenal-gonadal, pudiendo elevar los niveles de hormonas adrenocorticotróficas y cortisol y el metabolismo de testosterona y estradiol, lo que puede ocasionar pérdida de la eficacia anticonceptiva con anticonceptivos orales de bajo nivel de estrógenos. También puede influenciar la liberación de hormona antidiurética, llevando a su reducción y, además, estimular la secreción de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y prolactina.

Disturbios inmunológicos

Alteraciones de la inmunidad humoral y celular han sido descritas, como disminución del nivel de inmunoglobulina A (IgA), la presencia de anticuerpos antinucleares y linfocito-toxinas clase IgM.

Atrofia cerebelar

Puede observarse síndrome cerebelar persistente después del uso crónico de PHT, siendo

posiblemente asociada a niveles tóxicos[13,14]. En la figura 6, se muestra atrofia cerebelar en una paciente que mantuvo niveles tóxicos de PHT por aproximadamente seis meses y evolucionó con síndrome cerebelar predominantemente axial irreversible, aun después de la suspensión del medicamento.

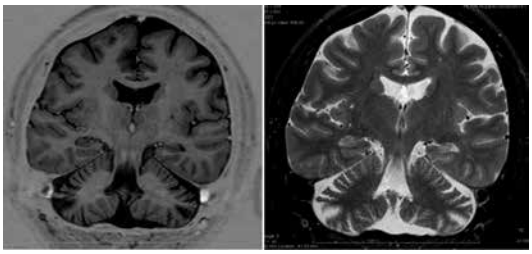


Figura 6. Atrofia cerebelar después del uso crónico de fenitoína en paciente de 52 años.

Efectos sobre la actividad eléctrica cerebral

Generalmente, la PHT no tiene efecto sobre el electroencefalograma en dosis terapéuticas, independientemente de la vía de administración. En concentraciones plasmáticas sobre 20 µg/ml, puede provocar lentitud del ritmo alfa, aunque esto no sea un efecto consistente hasta tener evidencia clínica de toxicidad al fármaco.

Signos y síntomas más evidentes de neurotoxicidad son acompañados de una lentificación progresiva, con aumento progresivo de la actividad en frecuencias theta y delta, presencia de actividad delta rítmica intermitente con toxicidad grave (niveles plasmáticos sobre 45 µg/ml) y actividad delta hipervoltada.

Uso en mujeres

Gestación: categoría D (existen evidencias positivas de riesgo de malformación fetal en humanos, aunque los beneficios pueden permitir la utilización del fármaco a pesar de los riesgos potenciales).

Lactancia: pequeñas cantidades son excretadas en la leche materna.

Existe interacción con anticonceptivos hormonales.

Fosfenitoína

La fosfenitoína es un pro-fármaco de la PHT. Se trata de un éster fosfato que posee la ventaja de ser altamente soluble en agua, lo que facilita la inyección intravenosa, pudiendo aún ser usada por vía intramuscular. La fosfenitoína es rápida y completamente convertida en PHT por vía intravenosa. El efecto máximo ocurre cuando se alcanza la concentración plasmática máxima de PHT. La vida media de conversión de fosfenitoína a PHT es de aproximadamente 8 a 15 minutos. Después de la administración intravenosa, su vida media plasmática es de 10 a 15 horas. Presenta mejor tolerabilidad durante la infusión, no produce dolor ni tromboflebitis y la velocidad de infusión puede ser tres veces más rápida que la de la fenitoína[6].

Consideraciones finales

La PHT es un FAE muy efectivo en el control de crisis focales y secundariamente generalizadas, siendo contraindicada en epilepsias generalizadas. Sus características farmacocinéticas (índice terapéutico estrecho, es decir, dosis efectivas próximas a las tóxicas) y la cinética de orden cero dificultan su utilización. Por otro lado, su perfil de efectos adversos puede dificultar la administración crónica, especialmente a niños y mujeres por razones estéticas y potencial teratogénico.

Referencias bibliográficas

1. Scott DF. The history of epileptic therapy. New York: The Parthernon Publishing Group, 1993. p. 87-96.
2. Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. Science.1937;85(2213):525-6.

3. DeLorenzo R. Phenytoin. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press,1995. p. 271-82.
4. Panayiotopoulos CP. Phenytoin. In: Panayiotopoulos CP (ed.). Antiepileptic drugs: pharmacopoeia. Oxford: Springer, 2011. p. 55-7.
5. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Chancharoen A. The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study. BMC Neurol. 2013;13:98.
6. Hirsch L, Gaspard N. Status epilepticus. Continuum. (Neurology) 2013;19 (3):767-94.
7. Das RR, Griesemer DA, Kothare SV. The role of phenytoin in the treatment of localization related epilepsy: an international internet-based survey of neurologists and epileptologists. ISRN Neurol. 2013;2013:1-4.
8. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, et al. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. Neurology. 1998;51:1034-9.
9. Browne TR, Leduc B. Phenytoin. Chemistry and biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 283-300.
10. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions, principles and clinical implications. Curr Neuropharmacol. 2010;8(3):254-67.
11. Bruni J. Phenytoin. Toxicity.In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs.4.ed. New York: Raven Press, 1995. p. 345-50.
12. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. Neurology. 2011;76:1338-43.
13. Ghatak NR, Santoso RA, McKinney WM. Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. Neurology.1976;26:818-20.
14. McLain LW, Jr, Martin JT, Allen JH. Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. Ann Neurol.1980;7:18-23.

6 Carbamazepina
El desarrollo a partir de los psicotrópicos

Jaderson Costa da Costa

Profesor Titular de Neurología de la Falcutad de Medicina de la Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Jefe del Servicio de Neurología del Hospital São Lucas de PUCRS. Director médico del Programa de Cirugía de Epilepsia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

La carbamazepina (CBZ) fue sintetizada en conexión con el antidepresivo imipramina, siendo los estudios clínicos iniciales como fármaco antiepiléptico (FAE) al final de la década de 1950. En los últimos 30 años, la CBZ se estableció en el mercado mundial como uno de los más importantes FAEs[1].

Estructura química

La CBZ es un iminostilbeno estructuralmente congénere del antidepresivo tricíclico imipramina. El nombre químico de la CBZ es 5-carbamoil-5H-dibenz[b,f]azepina o 5H-dibenz[b,f] azepina-5-carboxamida[2] (Figura 1). Consecuentemente, su estructura química es semejante a la de ciertos medicamentos sicotrópicos como imipramina, clorpromazina y maprotilina[1]. La CBZ es virtualmente insoluble en agua, pero fácilmente soluble en alcohol benceno, cloroformo, diclorometano y otros solventes orgánicos. Su liposolubilidad es importante para el transporte de la CBZ en varias membranas y barreras del cuerpo hasta su lugar de acción.

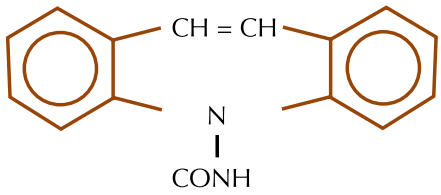


Figura 1. Estructura química de la CBZ.

Mecanismo de acción

Se han propuesto múltiples mecanismos de acción para la CBZ. Estos pueden dividirse en dos mecanismos básicos: acción en la conductancia de los canales de sodio a nivel neuronal, reduciendo los potenciales de acción de alta frecuencia; y acciones en la transmisión sináptica y receptores para neurotransmisores, incluyendo purinas, monoaminas, acetilcolina y N metil-D-aspartato (NMDA)[1-3]. En resumen, las evidencias que sugieren diversos mecanismos de acción para la CBZ incluyen:

- La observación de que la CBZ reduce las descargas de alta frecuencia repetitivas. Este efecto de la CBZ en la despolarización repetitiva tiene tres propiedades importantes: el efecto es voltaje-dependiente, uso-dependiente y tiempo-dependiente[3].
- Los datos experimentales sugieren que, por lo menos en parte, la acción antiepiléptica de la CBZ puede estar relacionada a la reducción de las corrientes iónicas en los receptores NMDA, aunque esta acción no esté completamente probada[3].
- La CBZ es un antagonista de los receptores para adenosina A1[4].
- El umbral para inducción de crisis por eletrochoque es reducido después de la administración de agentes que agotan las monoaminas cerebrales[5] y elevado después de la administra-

ción de precursores de la monoamina o inhibidores del catabolismo de las monoaminas[6].

- Se observa un aumento en la concentración de acetilcolina estriatal y reducción en los niveles de colina en el cerebro de ratones después de la inyección de CBZ[7].
- Los datos experimentales no sugieren que la CBZ pueda modificar la función de los receptores $GABA_A$. Sin embargo, se demostró que la CBZ puede interactuar con los sitios periféricos para benzodiacepínicos.

- Es probable que la acción antiepiléptica de la CBZ se relacione a su capacidad de bloquear la liberación de neurotransmisores mediante el bloqueo de los potenciales de acción y postsinapticamente por el bloqueo de las descargas repetitivas de alta frecuencia y, posiblemente, de las corrientes en los receptores NMDA.

Absorción y vía de administración

La CBZ solo puede ser administrada por vía gastrointestinal, oral y rectal. La absorción gastrointestinal de la CBZ es lenta, errática e impredecible, probablemente debido a su disolución muy lenta en los fluidos gastrointestinales o a su acción anticolinérgica[8]. La relación entre dosis oral y nivel plasmático es altamente variable en relación a las alteraciones en el metabolismo, pero hay una buena correlación entre niveles plasmáticos y eficacia[1,9]. Los alimentos tienen efecto variable en la absorción de la CBZ y sin mostrar efecto clínico significativo, aunque algunos estudios sugieren que su absorción puede ser incrementada por la ingestión concomitante de alimentos[10].

Después de la administración de la mezcla de CBZ y sorbitol en agua, la absorción rectal pareció ser más lenta que la oral, pero la biodisponibilidad fue semejante[11]. En el embarazo, durante los dos primeros trimestres, la absorción de la CBZ no parece modificarse[1]. Aunque es sabido que las proteínas plasmáticas maternas diminuyen gradualmente hasta el final de la gestación, la CBZ libre no se reduce al final del embarazo.

Distribución en varios tejidos

Después de ser absorbida, la CBZ entra en la circulación y se difunde hacia los fluidos y tejidos del cuerpo hasta que el equilibrio sea alcanzado. La concentración salivar parece exceder la concentración plasmática, pudiendo ser contaminada por la presencia del medicamento en la cavidad oral en las primeras dos a tres horas después de la ingestión, en caso de que este no sea adecuadamente eliminado/enjuagado.

La concentración en las lágrimas parece estar más próxima a la del líquido cefalorraquideo. La concentración en la leche materna es de 25% a 80%[1,12].

Metabolito activo

En la biotransformación de la CBZ, la vía metabólica del epóxido (carbamazepina-10,11-epóxido o epóxido-CBZ) es cuantitativamente la más importante. El epóxido ha sido implicado en la neurotoxicidad de la CBZ. Sin embargo, en un estudio con pacientes con epilepsia tratados con CBZ, esta fue sustituida por epóxido-CBZ en las mismas dosis diarias, resultando en el mismo control de las crisis y ausencia de neurotoxicidad, a pesar de las altas concentraciones de epóxido-CBZ[2,13]. La CBZ-10,11-epóxido es un metabolito del fármaco antiepiléptico CBZ que es farmacológicamente activo y químicamente estable[14].

- El epóxido-CBZ es el único metabolito activo importante. Los demás, por su baja concentración, baja potencia, o ambos, no contribuyen a la actividad antiepiléptica[2].

Metabolismo y excreción

La CBZ es metabolizada en el hígado por el sistema microsomal P450, por oxidación, hidroxilación y conjugación con ácido glicurónico o, en menor cantidad, por enlaces que contienen azufre[2], determinando la formación de numerosos compuestos activos, entre los cuales el más importante es el epóxido. Tal fármaco es formado por la oxida-

ción del enlace [10,11], siendo el principal proceso de eliminación de la CBZ del organismo humano. Las dos isoenzimas involucradas en este proceso son denominadas CYP2C8 y CYP3A4, pertenecientes a las subfamilias 2 y 3 del sistema P450, respectivamente. La CYP3A4 parece ser la más importante de las dos[2]. La CBZ es un FAE con cinética linear, vida media de 5 a 26 horas y debería alcanzar el estado estable muy rápidamente, antes de una semana. Sin embargo, por el fenómeno de la autoinducción, este período se prolonga por casi un mes[15]. La autoinducción estimula el propio metabolismo y, consecuentemente, aumenta su depuración, reduce su vida media plasmática y determina una progresiva disminución en los niveles séricos en los primeros 30 días después del inicio de la terapia, habiendo necesidad de elevar la dosis diaria para mantener la concentración plasmática en niveles aceptables[1]. La eliminación de la CBZ ocurre fundamentalmente por el metabolismo, siendo los metabolitos eliminados por la orina y bilis (heces).

Eliminación (vida media)

Su vida media es de 5 a 26 horas, aunque varía bastante. Se considera para fines prácticos una vida media de 11 a 14 horas, lo que determina la necesidad de tres a cuatro administraciones diarias para evitar fluctuaciones en su actividad biológica, que se relaciona íntimamente con los niveles plasmáticos del fármaco. En las formulaciones de liberación lenta, estas fluctuaciones son minimizadas con la administración en dos tomas diarias.

Enlace a proteínas plasmáticas: la CBZ es intensamente unida a proteínas (75%).

Biodisponibilidad oral: 75% a 85%.

Tiempo para alcanzar la concentración máxima (pico): cuatro a ocho horas.

Depuración plasmática

La depuración plasmática es edad-dependiente (mayor en las fases iniciales de la vida), dependiente de la masa corporal (más baja en las masas corporales mayores), dosis-dependiente (más acentuada con dosis más elevadas) y sexo-dependiente (mayor en niñas que niños). La depuración es variable (alrededor de 0,133 l/kg/h).

Niños

Existen leves diferencias en la absorción, enlace a proteínas plasmáticas y distribución de la CBZ y epóxido-CBZ entre niños y adultos, habiendo mejor correlación en niños que en adultos entre la dosis oral y la concentración plasmática de CBZ y epóxido-CBZ[1].

Interacción de fármacos

La CBZ es completamente metabolizada por mecanismos hepáticos, por lo tanto alteraciones en la actividad enzimática hepática afectan directamente su depuración y determinan alteraciones en su vida media y niveles plasmáticos. La CBZ tiene efectos autoinductivos, heteroinductivos e inhibitorios. Tales particularidades hacen a la CBZ interactuar con otros FAEs o medicamentos. En las tablas 1 a 4 están listadas las principales interacciones.

Tabla 1. Efectos de la carbamazepina en los niveles plasmáticos de otros fármacos antiepilépticos[1]

Aumenta	Disminuye	Variable	Sin efecto
Flunarizina	Clobazam	Fenitoína	Gabapentina
Fenobarbital (da primidona)	Clonazepam		Fenobarbital
	Etosuximida		Piracetam
	Felbamato		Vigabatrina
	Lamotrigina		
	Topiramato		
	Valproato		

Tabla 2. Efectos de otros fármacos antiepilépticos en los niveles plasmáticos de carbamazepina[1]

Aumenta	Disminuye	Sin efecto
Denzimol	Felbamato	Clobazam
Felbamato*	Fenobarbital	Clonazepam
Lamotrigina*	Fensuximida	Etosuximida
Progabida	Fenitoína	Flunarizina
Estiripentol	Primidona	Flunarizina
Valnoctamida*		Piracetam
Valproato*,**		Topiramato
Valpromida*		Vigabatrina

* Elevación de epóxido. ** Otros estudios no encontraron ningún efecto ligero aumento en la fracción libre de la carbamazepina.

Tabla 3. Efectos de la carbamazepina en los niveles plasmáticos de otros fármacos[1]

Aumenta	Disminuye
Furosemida	Antipirina
Fluvoxamina	Clozapina
Lítio	Corticosteroides
	Ciclosporina
	Desipramina
	Digital
	Doxiciclina
	Flufenazina
	Haloperidol
	Itraconazol
	Nicardipina
	Nifedipina
	Nortriptilina
	Contraceptivos orais
	Oxiacetam
	Propanolol
	Teofilina
	Warfarina

Tabla 4. Efectos de otros fármacos en los niveles plasmáticos de la carbamazepina[1]

Aumenta	Disminuye	Sin efecto
Alopurinol	Cisaprida	Azitromicina
Cimetidina		Nifedipina
Claritromicina		Nortriptilina
Danazol		Paroxetina
Desipramina		Fenelzina
Diltiazem		Ranitidina
Eritromicina		Tioridazina
Fluoxetina		Tranilcipromina
Fluvoxamina		
Genfibrozila		
Haloperidol		
Isoniazida		
Josamicina		
Nicotinamida		
Propoxifeno		
Salicilato		
Terfenadina		
Triacetiloleandromicina		
Verapamil		
Viloxazina		

Espectro de actividad e indicaciones primarias

En 1987, más de 2.700 citas sobre la CBZ fueron registradas en la literatura médica[16]. Se trata de un FAE de primera línea para tratar crisis parciales y generalizadas (excluyendo las ausencias y mioclonías)[1], de manera principal las secundariamente generalizadas [9,17]. En cuanto a las epilepsias, es eficaz en las que son focales idiopáticas, en las sintomáticas, en las indeterminadas y en algunas formas de epilepsias idiopáticas generalizadas, siendo controvertida su eficacia en las epilepsias generalizadas sintomáticas[18].

Carbamazepina: eficacia

- Crisis parciales en adultos y niños
- Crisis generalizadas (excepto las ausencias y mioclonías), principalmente las secundariamente generalizadas
- Epilepsias localizadas sintomáticas, idiopáticas e indeterminadas
- Epilepsias generalizadas idiopáticas (algunas formas)
- Epilepsias generalizadas sintomáticas?

Dosis y frecuencia

La dosis inicial recomendada para evitar efectos adversos, como somnolencia y mareos, es de 100 y 200 mg en la noche, al acostarse. La dosis de mantención en adultos está entre 400 y 1.800 mg/día (dosis máxima de 2.400 mg/día)[9]. En las formulaciones de liberación lenta, las dosis pueden ser mayores. Los niños, por metabolizar la CBZ más rápidamente que los adultos, pueden necesitar dosis mayores. En ellos, se utilizan dosis entre 10 y 30 mg/kg/día. La dosis diaria media para controlar las crisis ha sido fijada en 11,61 ± 4,1 mg/kg en adultos y 16,9 ± 7,6 mg/kg en niños[19].

Considerando la vida media, la administración recomendada es de dos a tres veces por día. En las formulaciones de liberación lenta, se indica dos veces por día. En dosis más elevadas o en niños que utilizan la formulación en suspensión, que determina mayores picos plasmáticos, se puede utilizar dosis menores con mayor fraccionamiento (eventualmente hasta cuatro veces por día).

Presentación usual

Comprimidos de 200 y 400 mg y suspensión de 100 mg/5 ml. La forma de liberación lenta [liberación controlada (CR)] también es presentada en comprimidos de 200 y 400 mg, que no deben ser masticados ni triturados (vea otras formulaciones).

Otras formulaciones

Para evitar los problemas de fluctuaciones en los niveles séricos con consecuente influencia en su actividad biológica, fueron desarrolladas formulaciones de liberación lenta o controlada (CR). En Alemania, donde esta formulación ya estaba disponible en la década de 1980, es la preferida para el tratamiento de las epilepsias[20]. En ella, la relación entre los niveles plasmáticos máximo y mínimo durante un día es de1,2 a 1,4 [20,21]. Por otra parte, esta preparación facilita la vida del paciente, evitando olvidos y complicaciones de tener que ingerir el medicamento durante las actividades escolares o de trabajo.

Monitoreo de niveles séricos y concentraciones terapéuticas

La determinación del nivel sérico de CBZ puede ser útil en algunas circunstancias como al verificar la adhesión al tratamiento, crisis refractarias, sospecha de interacción medicamentosa o de toxicidad, principalmente en los casos de politerapia, en pacientes con discapacidad física o mental con dificultad de expresar sintomatología de toxicidad, en las fases de variabilidad individual, como aumento de edad, etapa de maduración, complicaciones clínicas etc.[15]. La concentración terapéutica se sitúa entre 4 y 12 mg/l (µg/ml)[3]. Las concentraciones plasmáticas pueden ser influenciadas por:

- frecuencia de administración: dos a cuatro veces es mejor que una vez. Las formulaciones de liberación controlada, administradas una a dos veces, disminuyen las fluctuaciones plasmáticas.
- formulaciones: se alcanza el pico de concentración plasmática más rápidamente con la suspensión que con comprimidos. Consecuentemente, los pacientes que reciben suspensión pueden necesitar de dosis más bajas, administradas más frecuentemente para evitar toxicidad.
- comprimidos húmedos: la biodisponibilidad puede reducirse hasta un 50% en las formulaciones de CBZ almacenadas en condiciones de calor y humedad[22].

Reacciones adversas importantes

Los principales efectos adversos de la CBZ incluyen somnolencia, fatiga, mareos, visión borrosa, rash cutáneo y, menos frecuentemente, diplopia, ataxia, leucopenia transitoria, elevación de enzimas hepáticas, retención de agua e hiponatremia. Raramente pueden ocurrir disturbios renales y respiratorios, bloqueo cardíaco, porfiria, linfoadenopatia, trombocitopenia, anemia aplástica, dermatomiosis, síndrome mucocutáneo y neuropatía periférica.

Efectos endocrinológicos: la hiponatremia y la retención de agua pueden relacionarse a la liberación o potenciación de la hormona antidiurética. Como los síntomas de hiponatremia (mareos, cefalea, somnolencia y náuseas) pueden mimetizar los efectos de la CBZ, se sugiere monitorear el sodio plasmático en los pacientes que reciben este fármaco. La CBZ determina una pequeña reducción en los niveles de T4, aunque, en general, los pacientes permanecen asintomáticos. También la CBZ aumenta los niveles de cortisol libre sin determinar síntomas[23].

En el año 2007, la *Food and Drug Administration* (FDA) americana alertó sobre la ocurrencia de reacciones cutáneas peligrosas e incluso fatales (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) como efectos que pueden ser causados por CBZ en pacientes con un alelo del antígeno leucocitario humano (HLA), particularmente, el HLA-B*1502. Este alelo se presenta casi exclusivamente en pacientes con ancestros de áreas asiáticas. Se recomienda en estos pacientes realizar una prueba genética para el alelo HLA-B*1502 antes

de iniciar la terapia con CBZ. Si el test es positivo, la CBZ no debe ser administrada, a menos que el beneficio esperado sea superior a los riesgos de reacciones cutáneas graves. Pacientes que ya usen la CBZ por algunos meses sin presentar reacción cutánea están sujetos a un reducido riesgo de que estas reacciones ocurran con la continuación del tratamiento. Esta es una afirmación verdadera para pacientes de cualquier etnia o genotipo, inclusive para pacientes que presentan HLA-B*1502[24].

Consideraciones finales

La CBZ es un FAE de primera línea en el tratamiento de crisis parciales en adultos y niños y de crisis secundariamente generalizadas[1,9,17]. Es eficaz en las epilepsias parciales y en algunas formas de epilepsias generalizadas[18], con mínima sedación o efectos adversos cognitivos y de comportamiento. Sus principales desventajas son efectos adversos transitorios al inicio del tratamiento, farmacología compleja y ausencia de formulación para uso parenteral[25].

Referencias bibliográficas

1. Sillanpää ML. Carbamazepine and oxcarbazepine. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds.). The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 403-13.
2. Faigle JW, Feldmann KF. Carbamazepine: chemistry and biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 499-513.
3. Macdonald RL. Carbamazepine. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 491-8.
4. Deckert J, Berger W, Kleopa K, et al. Adenosine A_1 receptors in human hippocampus: inhibition of [^{3}H]8-cyclopentyl-1,3 dipropylxanthine binding by antagonist drugs. Neurosci Letter. 1993;150:191-4.
5. Quattrone A, Samanin R. Decreased anticonvulsant activity of carbamazepine in 6-hydroxydopamine-tretaed rats. Eur J Pharmacol. 1977;41:333-6.
6. Prockop DJ, Shore PA, Brodie BB. An anticonvulsant effect of monoamine oxidase inhibitors. Experientia. 1959;15:145-7.
7. Consolo S, Bianchi S, Ladinski H. Effect of carbamazepine on cholinergic parameters in rat brain areas. Neuropharmacology. 1976;15:653.
8. Morselli PL. Carbamazepine: absorption, distribution, and excretion. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York, Raven Press, 1995. p. 515-28.
9. Cockerell OC, Shorvon SD. Epilepsia: conceitos atuais. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.
10. Levey RH, Pitlick WH, Troupin AS, et al. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. Clin Pharmacol Ther. 1975;17:657-68.
11. Neuvonen PJ, Tokola O. Bioavailability of rectally administered carbamazepine mixture. Br J Clin Pharmacol. 1987;24:839-41.
12. Meyer FP, Quednow B, Potrafki A, et al. Pharmacokinetics of carbamazepine during perinatal period. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1985;60:39.
13. Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, et al. Carbamazepine-10,11-epoxide in epilepsy. A pilot study. Arch Neurol. 1990;47:888-92.
14. Kerr BM, Levy RH. Carbamazepine: carbamazepine epoxide. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 529-41.
15. Elkis LC. Farmacologia das drogas antiepilépticas. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 721-45.
16. Dodson WE, Trimble MR. Introductory remarks a symposium overview. Carbamazepine's place in antiepileptic therapy. Epilepsia. 1987;28(suppl. 3):vii.
17. Da Costa JC. Conduta frente à primeira crise convulsiva. IX Curso de Atualização em Pediatria, Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul (SPRS). Porto Alegre, 1997. p. 212-6.
18. Loiseau P, Duché B. Carbamazepine: clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 555-66.
19. Roger J, Dravet C, Blanc-Bacci MJ, et al. Monothérapie par la carbamazepine dans les épilepsies partielles avec crises à séméiologie complexe. Boll Lega Ital Epil. 1980;29/30:163-6.
20. Wolf P. Diferentes formulações de carbamazepina. Curso Pré-Congresso, XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia, Academia Brasileira de Neurologia, 1998. p. 3-29 a 3-32.
21. Wolf P. Carbamazepin-Sermspiegel sind galenisch nur begrenzt stabilisierbar. Epilepsie-Blätter. 1988;1:44-6.
22. Cloyd J. Pharmacokinetic pitfals of present antiepileptic medications. Epilepsia. 1991;32(suppl. 5):S53-S65.
23. Holmes GL. Carbamazepine: toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). Antiepileptic drugs. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 567-79.
24. FDA alert. Information for healthcare professionals: dangerous or even fatal skin reactions - Carbamazepine (marketed as carbatrol, equetro, tegretol, and generics). Disponível em: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketdrugsafetyinformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm.
25. Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cardoso TAMO. Tratamento medicamentoso: quando e como iniciar? In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 707-19.

7 Valproato
El amplio espectro de un disolvente

Elza Márcia Targas Yacubian

Profesora Adjunta Libre-docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Estructura química

Sintetizado por Burton en 1882, el ácido valproico es un ácido graso ramificado con una estructura muy simple que fue usado como disolvente hasta principios de 1960, cuando, accidentalmente, se descubrieron sus propiedades antiepilépticas. De hecho, por tratarse de un ácido graso, explica algunas de sus características metabólicas tales como la beta-oxidación mitocondrial y una rápida penetración de la barrera hematoencefálica, como otros ácidos grasos endógenos (Figura 1).

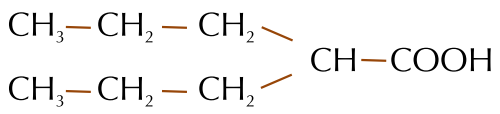


Figura 1. Ácido valproico o ácido 2-propilpentanoico, ácido 2-propilvalérico y ácido N-dipropilacético.

Dado que la mayoría de sus formulaciones son sales (por ejemplo: valproato de sodio, valproato de magnesio y divalproato de sodio), el ácido valproico es frecuentemente llamado valproato (VPA). Aún así, independientemente de la forma de administración, la circulación del fármaco en la sangre es de ion de valproato. Por tales motivos, VPA será la denominación utilizada en el transcurso de todo este capítulo.

Mecanismos de acción

Acción en modelos animales

VPA es eficaz tanto en el modelo de electrochoque máximo (ECM), modelo en roedores que predice la eficacia para controlar las crisis parciales y tónico-clónicas generalizadas (TCGs), como en el pentilenotetrazol (PTZ), que predice la eficacia en la crisis de ausencia, aunque se muestra una mayor efectividad en el segundo. VPA es eficaz en roedores genéticamente propensos a descargas generalizadas y en modelos animales de estado epiléptico[1]. Extrapolando los datos obtenidos en animales a la epilepsia en humanos, el VPA es un fármaco antiepiléptico (FAE) eficaz tanto en modelos de crisis generalizadas convulsivas como en no convulsivas.

En animales con lesiones corticales inducidas por aluminio y cobalto, modelos de crisis parciales simples con un correlato eléctrico de brotes de espiga onda, lo que representa una generalización secundaria, el VPA suprime la actividad generalizada y no altera la actividad focal, inhibiendo así la propagación de las descargas epileptogénicas. Los sistemas implicados en la propagación de la crisis parecen particularmente sensibles a la acción de VPA[1].

Aumento de los niveles de ácido gama-amino butírico en el sistema nervioso

Las propiedades antiepilépticas del VPA probablemente se deban a diversos mecanismos de acción múltiple.

Variados experimentos fueron realizados para probar la primera hipótesis sugerida sobre su mecanismo de acción, es decir, la elevación del ácido gamma-amino butírico (GABA) en el sistema nervioso central (SNC). El VPA inhibe las crisis inducidas por bicuculina y picrotoxina, ambas potentes antagonistas GABAérgicos. Los niveles cerebrales de GABA aumentan con la administración de VPA en animales y en seres humanos. Este incremento puede ser explicado mediante dos mecanismos diferentes: un fármaco que podría elevar los niveles de GABA en el SNC, puesto que impide la degradación de GABA, o aumentando su producción. VPA inhibiría la GABA-transaminasa (GABA-T), enzima responsable de la degradación de GABA, mediante inhibición de la enzima succínico semialdehído deshidrogenasa, la cual, *in vitro*, es la inhibidora más potente en el cerebro de un roedor. Ese efecto no ha sido confirmado *in vivo*. La succínico semialdehído deshidrogenasa es una enzima que cataliza la transformación del semialdeído succínico (producto de desaminación GABA) a ácido succínico. Por otro lado, VPA aumenta los niveles del ácido glutámico decarboxilasa, enzima responsable de la síntesis del GABA. En animales, se ha observado que el efecto antiepiléptico de ese fármaco ocurre antes de que se eleven sus niveles. Una limitación de estos estudios en animales es que las dosis de VPA necesarias para promover el aumento de los niveles cerebrales de GABA son mucho más elevadas que las toleradas por los seres humanos[1] (Figura 2).

En seres humanos, desde el periodo pre-clínico, fueron identificados dos tipos de respuestas antiepilépticas del VPA: una inmediata, temprana (es decir, inmediatamente después de la administración de una dosis efectiva), y una tardía (posterior a la administración prolongada). Clínicamente, la reducción de las crisis puede ocurrir algún tiempo después de la administración del VPA y su efecto puede durar por varios días luego de retirado el fármaco. Entre los mecanismos posiblemente implicados en sus efectos antiepilépticos tempranos y tardíos, está su sitio de acción. Extracelular a nivel de membrana, e intracelular, dependiente del transporte activo a través de la membrana.

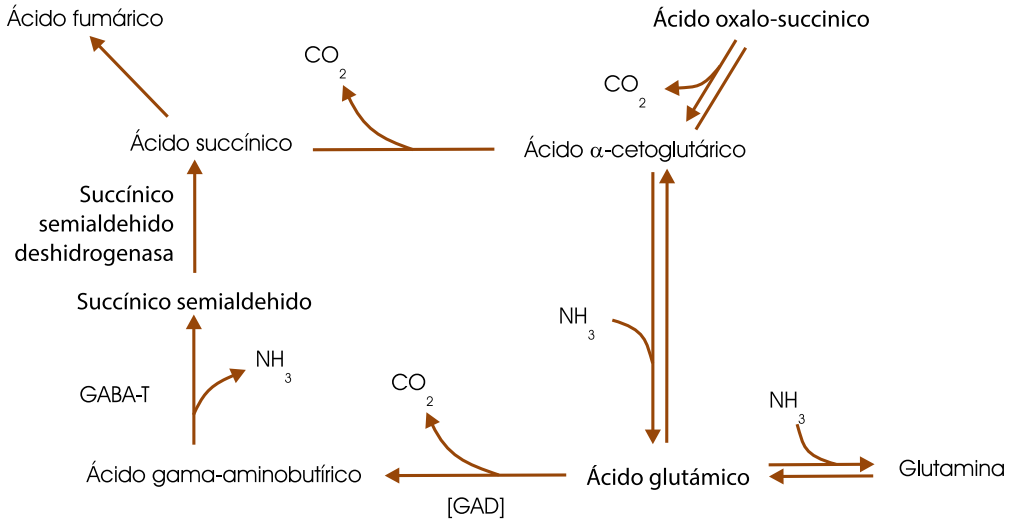


Figura 2. Ciclo GABA-Krebs. El GABA es formado por decarboxilación del ácido glutámico bajo la influencia de la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD). GABA sufre transaminación a ácido alfa-cetoglutárico por medio de transaminasa de ácido gama-aminobutírico (GABA-T) para producir semialdehído succínico y ácido glutámico.

Acción en los canales de la membrana celular

VPA limita la activación de potenciales de acción, mediante el bloqueo del flujo dependiente de sodio. Tal como la fenitoína (PHT) y la carbamazepina (CBZ), también activa la conducción de potasio dependiente del calcio.

Un fármaco antiepiléptico de amplio espectro

El amplio espectro de acción antiepiléptica de VPA, la protección otorgada a los animales en las pruebas de ECM y PTZ, y la eficacia clínica de crisis TCGs y córtico-reticulares, en las cuales también se promueve la normalización del electroencefalograma (EEG), indican que el VPA debe actuar en varias vías del SNC por mecanismos todavía no aclarados. La alteración en los canales T de calcio a nivel del tálamo e implicados en la oscilación talamocortical generadora de complejos punta-onda a 3 Hz. en las crisis de ausencia, puede ser uno más de sus mecanismos de acción. También hay pruebas de que podría influir en los sistemas de neurotransmisores excitatorios (subtipo N-metil-D-aspartato de receptores de glutamato), monoaminas, catecolaminas y nucleótidos cíclicos.

Uso clínico

Indicaciones

VPA es un FAE de primera elección para tratar todos los tipos de crisis en epilepsias generalizadas primarias o idiopáticas (crisis de ausencias, TCGs o crisis mioclónicas), y puede ser efectivo en crisis parciales con o sin generalización secundaria. En el tratamiento de las crisis de epilepsias generalizadas y de crisis no clasificadas en pacientes seguidos durante seis años, el VPA, con una dosis médica de 944 mg/día (de 200 a 1.500 mg/día), mostró mejor eficacia que la lamotrigina (LTG) y topiramato (TPM)[2].

Ausencias típicas y atípicas

VPA fue autorizado en 1978 en los Estados Unidos como primera indicación para el tratamiento de crisis de ausencia. En pacientes con ausencias reduce la frecuencia de las crisis y los brotes de complejos espiga onda en el EEG. Su eficacia es menor en las ausencias atípicas que en las típicas. El VPA y la etosuximida (ESM) son igualmente eficaces en crisis de ausencia y ambos son más eficaces que la LTG[3]. La combinación de VPA con ESM puede ser eficaz en crisis de ausencia refractarias al tratamiento en la monoterapia con uno solo de ellos.

Crisis tónico-clónicas generalizadas

En adultos y niños, VPA es eficaz en crisis TCGs primarias.

Mioclonías

VPA es un fármaco de primera elección en crisis mioclónicas, las cuales responden precozmente a este medicamento, especialmente cuando están asociadas a crisis de ausencia y/o crisis TCGs en pacientes con epilepsia generalizada idiopática. El ochenta y seis por ciento de los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil presenta control completo de sus crisis en monoterapia con VPA. También ofrece buenos resultados en pacientes con epilepsia mioclónica benigna de la infancia, mioclonías postanoxia y asociado a clonazepam, en crisis mioclónicas y TCG en las epilepsias mioclónicas progresivas.

Epilepsias fotosensibles

La fotosensibilidad es una de las mayores indicaciones para realizar terapia con VPA, especialmente cuando son asociadas a crisis TCGs, ausencias o mioclonías.

Epilepsias generalizadas secundarias

Debido a la naturaleza encefalopática de estas epilepsias, cuyos mecanismos fisiopatológicos

aún son poco conocidos, VPA es menos eficaz en estas formas. En el síndrome de Lennox-Gastaut, algunos tipos de crisis tales como ausencias, crisis mioclónicas y mioclonías-astáticas, pueden responder a la terapia con VPA, mientras que en el síndrome de West cerca de la mitad de los pacientes tendrán un control satisfactorio de los espasmos. Algunos estudios han demostrado que los resultados en este grupo de pacientes fueron similares a los obtenidos con el uso de la hormona adrenocorticotrópica, sin embargo, los pacientes con VPA tenían menos efectos adversos.

Crisis parciales

En estudios comparativos de VPA con CBZ y PHT, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al control de crisis parciales. Mattson et al.[4]. comparó en un estudio doble ciego la acción de CBZ y de VPA en el control de las crisis parciales secundariamente generalizadas y sus efectos adversos. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos parámetros estudiados. En pacientes con crisis parciales complejas, la evaluación de ambos favorece la CBZ en un trascurso de 12 meses, mas no en 24 meses. Tales resultados sugieren que VPA es uno de los dos fármacos escogidos para tratar crisis secundariamente generalizadas y es una alternativa terapéutica para las crisis parciales complejas.

En el estudio de Richens et al.[5], se evalúa la terapia con VPA en 140 pacientes y CBZ en 141 pacientes que presentaban crisis parciales con o sin generalización secundaria, observándose que los pacientes con crisis parciales demoraban un poco más en alcanzar control de crisis utilizando VPA, requiriendo dosis superiores a las habitualmente necesarias para controlar crisis TCGs. En un estudio semejante con 260 niños, no se observaron diferencias significativas entre estos dos farmacos[6]. Willmore et al.[7] reportó la eficacia de VPA en el tratamiento de crisis parciales complejas.

Se debe enfatizar que estos estudios sugieren que es necesario mayores concentraciones plasmáticas de VPA para controlar crisis parciales que las utilizadas para controlar crisis generalizadas.

Profilaxis en crisis febriles

VPA es un agente efectivo en prevención de crisis febriles, aunque actualmente la terapia intermitente con benzodiazepínicos es preferible a la terapia continua.

Crisis en el periodo neonatal

La administración oral o infusión rectal de VPA, en una dosis de 20 a 25 mg/kg/día seguido de 5 a 10 mg/kg cada 12 horas como dosis de mantenimiento, puede ser útil en crisis neonatales, aunque en este grupo de edad su uso puede promover la hiperamonemia.

Formas de administración

Uso oral

Inicialmente, el VPA fue comercializado bajo la forma de ácido. Una de las grandes limitaciones de esta formulación era la irritación de la mucosa digestiva, por lo cual fue necesario cambiar su presentación por una forma de sal (de sodio, de magnesio) y una de almidón. El VPA, bajo las formas de ácido valproico y valproato de sodio, fue comercializado en las décadas de 1970 y 1980. Su biodisponibilidad es del 90%, pero su vida media es corta (9 a 21 horas), lo que obliga la administración de dos a cuatro tomas. Por sus propiedades higroscópicas, el VPA presenta una solubilidad muy elevada que determina la ocurrencia de picos sanguíneos después de la absorción, los cuales se atribuyen a la aparición de efectos adversos como intolerabilidad digestiva y temblor. El carácter de esta absorción es impredecible y puede ocurrir varias horas después de la ingesta, acompañado de fluctuaciones significativas en los niveles séricos.

El desarrollo de la molécula de divalproato de sodio, complejo no higroscópico compuesto de cantidades iguales de valproato de sódio y ácido valproico, permitió la administración en menor número de ingestas y minimizó fluctuaciones séricas. Su fórmula es (Figura 3):

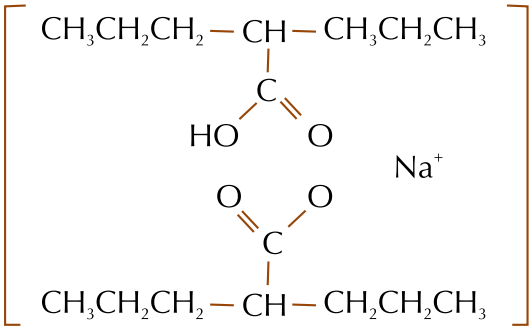


Figura 3. Divalproato de sodio.

El divalproato se presenta en dos fórmulas: liberación lenta (DR) y liberación extendida (ER).

La formulación de liberación lenta (DR) es presentada bajo la forma de grageas y microgránulos de liberación entérica (*sprinkle*). Las cápsulas de esta última presentación pueden ser abiertas y su contenido colocado en pequeñas cantidades de un alimento frío como un postre, con el propósito de facilitar la ingesta para niños, a fin de que lo traguen sin masticarlo. Debido a que es un compuesto no higroscópico, el divalproato DR presenta una absorción más gradual y homogénea en el tracto gastrointestinal, minimizando la intolerancia gastrointestinal como náuseas y vómitos ocurridos con ácido valproico y valproato de sodio. Además de esto, dicha presentación permite el mantenimiento estable de las concentraciones plasmáticas con las dos ingestas diarias.

Debido a la variabilidad y el carácter imprevisible de la absorción del VPA, tanto inter como intraindividual, una formulación no higroscópica permitirá niveles séricos más estables, impidiendo que el paciente que recibe VPA alterne períodos en los cuales presente signos de intoxicación con otros en que presente niveles subterapéuticos a lo largo del mismo día, hecho frecuentemente visto con las formulaciones de ácido valproico y valproato de sodio.

En la formulación ER, las moléculas de divalproato fueron puestas en una matriz de polímeros hidrofílicos de hidroxipropil-metilcelulosa, los cuales, a medida que son hidratados en el tubo digestivo, permiten la difusión del fármaco, posibilitando su absorción a lo largo del epitelio gastrointestinal, minimizando así los efectos adversos dependientes del pico de la dosis anteriormente descritos. Su biodisponilidad oral es del 8% al 20% menor que las formulaciones de liberación inmediata, las que podrían exigir ajustes de dosis.

La dosis inicial de VPA recomendada para adultos es de 200 mg por la noche con incrementos de 200 o 500 mg cada dos semanas hasta llegar a la dosis habitual entre 600 y 1.500 mg. Dosis diarias de hasta 3.000 mg. Para adultos pueden ser necesarias. La dosis para niños es de 10 a 60 mg/kg/día (en general, la dosis de mantenimiento es 40 mg/kg/día).

Administración en dosis única

A pesar del desarrollo de las formulaciones de divalproato, hay evidencias a partir de estudios en animales y humanos de que el efecto antiepiléptico del VPA puede ocurrir más lentamente y perdurar por un período más largo que lo esperado en relación al pico plasmático alcanzado después de una dosis única. Los efectos intracelulares anteriormente nombrados han sido implicados en esta acción tardía del medicamento. Una única administración de ácido valproico/valproato de sodio en 24 horas (llamada de *monodose treatment*) puede controlar las crisis en algunos síndromes epilépticos extremadamente sensibles a la acción del VPA administrado en dosis bajas, como epilepsia mioclónica juvenil y algunas epilepsias fotosensibles, en las cuales algunos autores han demostrado que el control de las crisis fue semejante con la administración de dosis única o fraccionada.

Uso rectal

El jarabe de VPA (250 mg/5 ml) diluido en agua (1:1), administrado como enema en dosis de 10 a 20 mg/kg, seguido de una dosis de mantención de 10 a 15 mg/kg cada ocho horas, fue reportado como exitoso en el tratamiento del estado epiléptico en la infancia[8].

Uso intravenoso

Se presenta en solución de 500 mg en 5 ml (100 mg/ml), la preparación de VPA de sodio para el uso intravenoso es físicamente compatible y químicamente estable durante al menos 24 horas en solución de glucosa al 5%, solución fisiológica y Ringer lactato. La administración de esta preparación lista para el uso, con pH fisiológico y libre de solventes orgánicos o conservantes, no ocasiona repercusiones hemodinámicas o respiratorias importantes. Esto la convierte en una opción atractiva para tratar las siguientes condiciones: estado de mal epiléptico en adultos y niños; restitución rápida de los niveles sanguíneos de pacientes que reciben VPA, evitando que utilicen otros FAEs en la presencia de enfermedades o intervenciones quirúrgicas que imposibiliten su administración por vía oral; y, finalmente, como opción viable para tratar crisis subintrantes que no responden habitualmente a PHT ni a barbitúricos, tales como espasmos infantiles, crisis mioclónicas, crisis atónicas y crisis de pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas[9].

Inicialmente, la dosis recomendada y aprobada para la administración intravenosa de VPA fue de 10 a 15 mg/kg administradas en una hora, la cual fue considerada inadecuada en el tratamiento de emergencia de crisis subintrantes y estados del mal epiléptico. Aunque todavía no exista consenso, dosis de VPA, IV, hasta 15 mg/kg, administradas en 5 a 10 minutos, a una velocidad de hasta 3 mg/kg/min, son seguras en adultos. Existen evidencias de que este FAE es efectivo en el tratamiento de estados del mal epiléptico y crisis subintrantes, aunque todavía sean necesarios estudios controlados para definir de mejor manera su utilización como agente de primera elección en el tratamiento de estas condiciones.

Distribución

La absorción gastrointestinal de VPA en todas sus formulaciones orales son casi completas (cerca de 95%). El VPA tiene una alta unión a proteínas (cerca del 90%), por lo que la fracción libre, es decir, aquella que atraviesa la barrera hematoencefálica y es responsable de la acción antiepiléptica, es de aproximadamente un 10%. La unión del VPA a las proteínas plasmáticas depende de las concentraciones del fármaco. La fracción libre del VPA aumenta la saturación de su unión a las proteínas plasmáticas cuando la concentración de este agente se eleva, lo que explica la relación curvilínea entre la dosis y el nivel sérico de VPA. Por ejemplo, en un determinado individuo, la concentración de VPA de 40 μg/ml proporciona 4% de moléculas libres y la de 65 μg/ml 7%, mientras que en la concentración de 125 μg/ml 30% del fármaco permanece libre, pudiendo causar efectos adversos tales como temblores y des-coordinación. La fracción libre de VPA es más elevada en recién nacidos y ancianos.

Existe una relación no lineal entre dosis y el nivel sérico del *fármaco libre,* lo que dificulta la interpretación de concentraciones de VPA sérico total en el monitoreo de niveles séricos. Fluctuaciones séricas son dependientes de la formulación, frecuencia y el tiempo de administración del fármaco. Las variaciones diurnas en la unión de las proteínas plasmáticas también motivan las fluctuaciones en los niveles de ácidos grasos libres que desplazan VPA de las proteínas, aumentando la concentración plasmática de VPA libre. La *diabetes mellitus* presenta aumento de ácidos grasos libres y provoca un significativo incremento de la concentración de VPA libre. La disminución de la unión de VPA ocurre en condiciones que determinan hipoalbuminemia, condiciones fisiológicas como la gestación y envejecimiento y patológicas, como enfermedades hepáticas y renales.

Metabolismo

VPA tiene tres vías metabólicas principales: su mayor vía es la biotransformación y glucoronidación, en las cuales es conjugado con ácido D-glucurónico, producto excretado en la orina; es hidroxilado en el sistema microsomal P450 a través de CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6; VPA sufre betaoxidación en las mitocondrias de hepatocitos y ω-, ω_1-, y ω_2- hidroxilación dependientes de las enzimas del sistema P450. La valproil-carnitina es un metabolito del VPA encontrado en la orina de niños tratados crónicamente con VPA. Normalmente, este producto ayuda a excretar un porcentaje mínimo de VPA, mas puede ser significativo en pacientes con deficiencia de carnitina. Un pequeño porcentaje es conjugado con glicina y coenzima A (Figura 4).

Los agentes que modulan la actividad del sistema microsomal P450 y/o los sistemas enzimáticos mitocondriales alteran la farmacocinética y biotransformación del VPA. La administración de fenobarbital (PB) a ratones (inductor selectivo del sistema microsomal) o clofibrato (inductor selectivo de betaoxidación mitocondrial y peroxisomal) promueve mayor excreción de los metabolitos de VPA. El metabolismo del VPA no es auto inducible.

La excreción de VPA es renal (aproximadamente 97% son en forma de sus metabolitos).

Medición de los niveles séricos

Existe poca correlación entre la concentración sérica de VPA y su efecto farmacológico. La dosis terapéutica propuesta, sin bases definidas, es de 50 a 100 µg/ml.

Existen dos razones principales que explican las dificultades para interpretar los niveles séricos de VPA. En primer lugar, existen variaciones importantes en el plasma durante el día, debido a su corta vida media y las diferencias en la absorción y metabolización. En segundo lugar, no hay relación clara entre sus concentraciones plasmáticas, sus efectos y toxicidad. Niveles séricos de VPA pueden ayudar a detectar pacientes sin adherencia y optimizar la terapia en la politerapia. Para cada paciente, es esencial estandarizar las dosis siempre en un mismo periodo, en relación a la ingesta del fármaco y a las comidas para reducir errores de interpretación. Algunos pacientes necesitan y pueden tolerar concentraciones séricas de hasta 150 µg/ml.

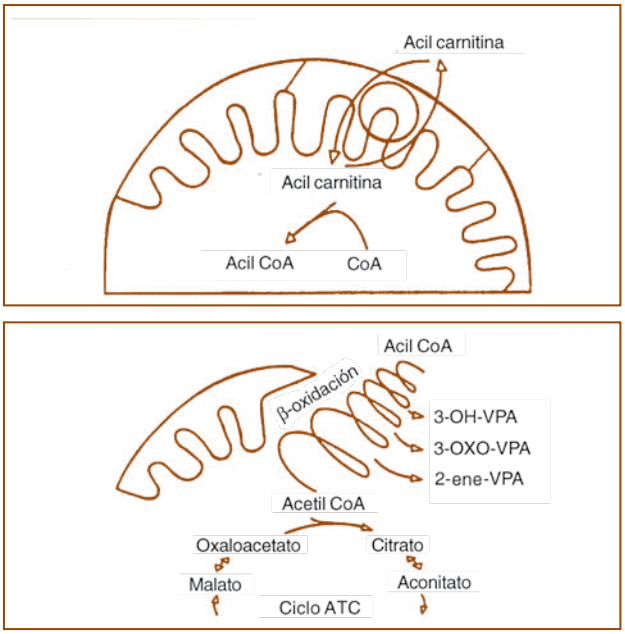


Figura 4. El metabolismo de valproato en las mitocondrias es dependiente de carnitina (ácido 3-hidróxi-4-N-trimetilaminobutírico), substancia obtenida en la dieta (carne y lácteos) y síntesis endógena (lisina y metionina). La betaoxidación mitocondrial origina metabolitos como 3-hidroxi-valproato, 3-oxo-valproato y 2-ene-valproato[10].

Interacción con otros medicamentos

Alteraciones inducidas sobre la farmacocinética de otros fármacos antiepilépticos

Fenobarbital

Desde la introducción del VPA, se ha observado que este agente, cuando es administrado a pacientes que usan PB, promueve la sedación, la cual disminuye con la disminución de la dosis de PB. Con la administración de VPA, los niveles séricos de PB se elevan de un 15% a un 70% a causa de un incremento de su vida media. Tal hecho se debe a que el VPA inhibe la biotransformación de PB a metabolitos oxidados. Sin embargo, esta interacción no ocurre en todos los pacientes. Hay algunas evidencias que sugieren que aquellos que reciben dosis más elevadas de PB están más propensos a presentar elevación en los niveles séricos de ese fármaco.

Fenitoína

El VPA causa la disminución de la concentración plasmática total de PHT, probablemente por la competición de unión a proteínas plasmáticas. Ambos fármacos circulan altamente ligados a las proteínas (cerca del 90%). Al desplazar el VPA a la PHT, se eleva la fracción libre de PHT con riesgo de causar intoxicación. Este fenómeno se llama neurotoxicidad paradojal, es decir, los niveles cerebrales de PHT (dependiente del medicamento libre) aumentan a la vez que su nivel plasmático total disminuye.

Etosuximida

Aunque se trata de una asociación frecuente, existen pocos estudios sobre esta interacción probablemente de naturaleza farmacodinámica. Por otro lado, VPA aumenta los niveles de ESM, posiblemente mediante la inhibición de su oxidación.

Carbamazepina

Los síntomas como sedación, nauseas, diplopia y estados confusionales pueden ocurrir cuando el VPA es asociado a CBZ, sugiriendo la elevación de los niveles plasmáticos de este último fármaco. Tales síntomas desaparecen con la reducción o suspensión de CBZ y se han atribuido a la inhibición, por el VPA, del metabolismo de CBZ-epóxido o la competición de la unión a las proteínas plasmáticas. La CBZ se une en forma moderada a proteínas (75%) y un aumento de la fracción libre, semejante al fenómeno observado con PHT, podría explicar este hecho. En caso de que ocurran síntomas de intoxicación cuando se agrega VPA a CBZ, se debe monitorear los niveles de CBZ-epóxido y la fracción libre de CBZ.

Benzodiacepínicos

VPA es frecuentemente asociado a benzodiacepínicos (diazepam, nitrazepam, clonazepam y clobazam), dado que estos fármacos son indicados para los mismos tipos de crisis. VPA no altera los niveles séricos de benzodiacepínicos. Jeavons y Clark[11] describieron una interacción importante y preocupante, que era el riesgo de desencadenar estado de mal de ausencias en 5 de 12 pacientes que recibieron esta asociación. Sin embargo, esta interacción tiene razones desconocidas y parece excepcional, pues no ha sido referida frecuentemente desde su descripción.

Lamotrigina

VPA bloquea la glucoronidación de la LTG, aumentando su concentración sérica. La vida media de la LTG, que es 15 a 50 horas en monoterapia, se eleva de 30 a 90 horas en pacientes que reciben VPA. Se describe un incremento de la concentración de LTG de hasta el 164%. Al aumentar la formación de metabolitos reactivos, como los arenos, el *rash* cutáneo y otras reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser graves, son más comunes en pacientes que reciben la combinación de esos dos fármacos. La asociación de LTG a VPA debe ser administrada en dosis muy bajas y de forma lentamente progresiva. Se ha evidenciado que esta asociación es muy útil en el tratamiento de crisis refractarias. Los pacientes que

no obtuvieron control de crisis con dosis máximas toleradas de VPA o LTG en monoterapia pueden alcanzar el control de ellas cuando esos dos fármacos son combinados. Esta interacción farmacodinámica acarrea el riesgo de la potencia recíproca de efectos adversos, particularmente temblor, exigiendo la reducción de las dosis de uno o ambos agentes[12].

Topiramato

El TPM puede elevar el riesgo de efectos adversos asociados al VPA, incluyendo el aumento de los niveles de amonio séricos y encefalopatía por hiperamonemia, atribuida al incremento de los niveles del metabólito tóxico 4-ene-VPA, el aumento de las transaminasas, apatía e hipotermia.

Litio

En este caso, por la posible interacción farmacodinámica, puede haber neurotoxicidad por litio.

Alteraciones inducidas por otros fármacos antiepilépticos en la farmacocinética del valproato

Varios FAEs tradicionales como PB, PHT, CBZ y primidona, son inductores del sistema microsomal hepático y, cuando es administrado a pacientes que reciben VPA, promueve la disminución de su nivel sérico por inducción de su metabolismo. VPA puede tener una vida media reducida a la mitad cuando se asocia a estos FAEs, siendo frecuentes las fluctuaciones en sus niveles séricos.

Por otro lado, fármacos inductores enzimáticos pueden alterar el metabolismo del VPA, aumentando los metabolitos 4-ene-VPA y 2-4-ene-VPA, responsables de la mayor incidencia de hepatotoxicidad y teratogenicidad (principalmente 4-ene-VPA) en pacientes que están recibiendo politerapia (Figura 5).

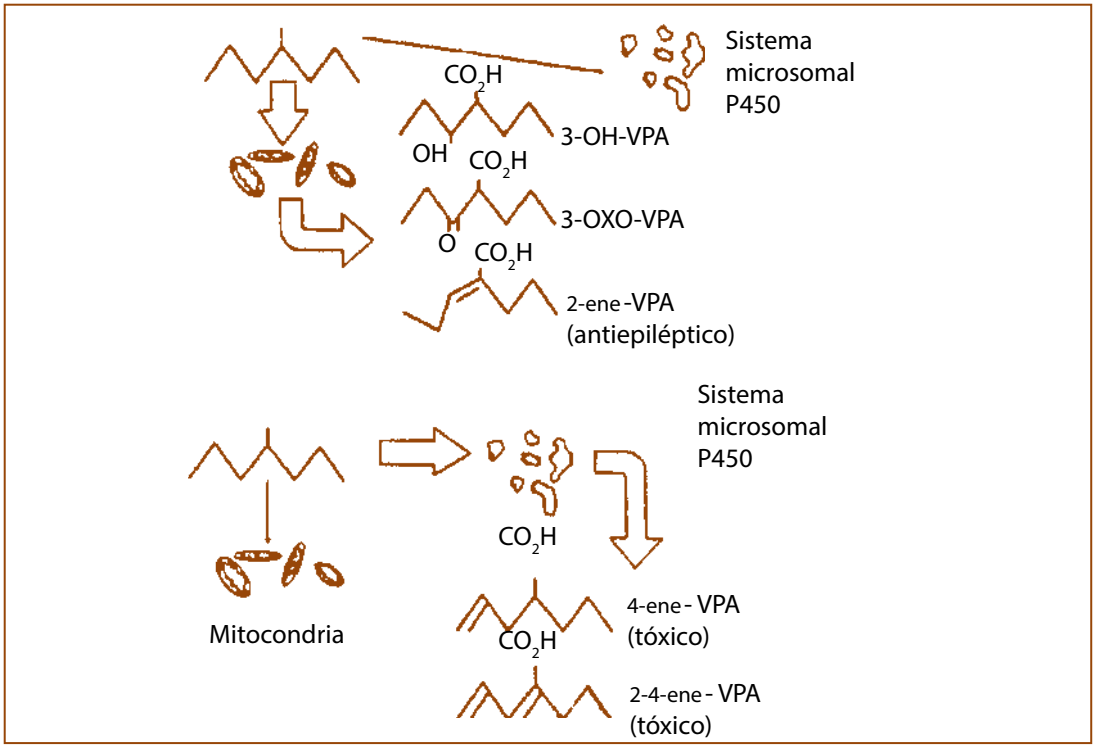


Figura 5. La politerapia con fármacos inductores del sistema microsomal P450 puede desviar parte sustancial del metabolismo mitocondrial del valproato al sistema microsomal P450 inducidos por ellos, llevando a la acumulación de 4-ene-valproato y 2-4-ene valproato, metabolitos tóxicos[10].

Interacciones del valproato con otros fármacos

La interacción más conocida es con el ácido acetil salicílico (AAS), substancia que, como el VPA, está altamente ligada a las proteínas plasmáticas (90%). AAS puede competir con el VPA en su unión a proteínas y elevar niveles de VPA libre. El AAS también altera el metabolismo del VPA por competir con la oxidación mitocondrial. Esa interacción puede promover el incremento de la producción de 4-ene-VPA con la consecuente hepatotoxicidad.

La isoniazida también compite con la unión de proteínas, por lo que puede elevar los niveles de VPA. El haloperidol, clorpromazina y fluoxetina aumentan los niveles de VPA. El alcohol tiene un efecto neurotóxico sinérgico con VPA.

Otros FAEs tradicionales como PB, PHT y CBZ, por inducir el sistema microsomal, disminuyen considerablemente los niveles séricos de ciclosporina. VPA no altera las concentraciones de este agente, siendo considerado una alternativa para pacientes que necesitan inmunosupresión. A diferencia de los fármacos inductores del sistema microsomal P450, VPA no acentúa el metabolismo de hormonas, como anticonceptivos orales.

Efectos adversos

Existen dos tipos de reacciones: los efectos adversos relacionados a la dosis y las reacciones idiosincráticas, es decir, reacciones individuales mediadas por la formación de metabolitos o respuestas anormales de determinados órganos debido a características genéticas.

Efectos relacionados a la dosis

Gastrointestinales

En general, anorexia, náuseas y vómitos son observados en el inicio de la terapia. Ocurren hasta en un 42% de los pacientes, siendo en su mayoría transitorios. Varios investigadores sugieren que se pueden evitar estos efectos con una titulación lenta, partiendo con dosis bajas. También hay que señalar que, por sus propiedades higroscópicas, la absorción de ácido valproico/valproato de sodio es rápida. Ésta ocurre dentro de una a dos horas en ayuno y en cuatro a cinco si ha sido ingerido con alimentos. Vómitos y náuseas ocurren, generalmente, dentro de una a dos horas después de la dosis, cuando el nivel sérico pico es alcanzado, lo que sugiere que este efecto es debido a la activación del centro emético en el tronco encefálico. La administración del fármaco después de las comidas minimiza este efecto adverso.

La formulación en grageas revestidas, de liberación entérica, administrada después de las comidas puede minimizar tal efecto. División de la dosis en varias ingestas puede ser otra medida adecuada. El divalproato, al no ser un compuesto higroscópico, presenta una absorción lenta, por lo que cursa con menor incidencia de este efecto, el cual, algunas veces, es el principal limitante de la administración de VPA.

Hasta el 40% de los pacientes tratados con VPA pueden presentar una elevación de las enzimas hepáticas, especialmente de las transaminasas, sin manifestaciones clínicas. Hasta un cierto límite, este fenómeno, que está relacionado con la dosis, es transitorio y parece ser el resultado de la inducción hepática y no representa hepatotoxicidad.

Aumento de peso

Observado en el 8% a 57% de los pacientes. El aumento excesivo de peso puede requerir la suspensión de la terapia. Su causa principal sería por incremento del apetito, por lo que la reducción de la ingesta calórica puede revertir este efecto. También se ha descrito que podría ser dependiente del incremento de la disponibilidad de ácidos grasos de cadena larga, debido a la competición con VPA por la unión a proteínas séricas. Se sugiere que la ganancia de peso podría ser consecuencia de alteraciones metabólicas en razón

de disminución de la beta-oxidación de los ácidos grasos y del aumento de insulina y de leptina. El aumento excesivo de peso puede inducir el síndrome metabólico/reproductivo observado principalmente en algunas mujeres e incluso producir edema periférico, por razones desconocidas, lo que contribuye aún más al aumento de peso.

Piel y anexos

El *rash* cutáneo es observado excepcionalmente y una reducción de dosis puede ser suficiente para controlar este efecto. Sin embargo, si el paciente presenta otras señales de hipersensibilidad sistémica, será necesario suspender la terapia. El adelgazamiento y caída del cabello se describe en un 2,6% a 12% (incluso hasta en 50%) en algunos pacientes. Al crecer nuevamente, puede presentar una coloración y textura alterada con aspecto rizado, semejante a la enfermedad de Menkes "*kinky hair*".

Poco se sabe sobre su fisiopatogenia, si es un efecto relacionado a la dosis o a la duración del tratamiento. Este efecto puede ser minimizado con la reducción de la dosis. Tales alteraciones parecen ser el resultado de la acción quelante del VPA de metales y podría ser prevenida con uso de complejos polivitamínicos que contengan zinc. Otras hipótesis propuestas incluyen hipotiroidismo subclínico, conocida causa de alopecia, e incluso deficiencia de biotinidasa, dado que se ha visto que la suplementación con biotina, en la dosis diaria de 10 mg, promueve la mejoría de los síntomas de *rash* cutáneo, picazón y pérdida de cabello atribuidos al uso crónico de VPA (Figura 6)[13].

Sistema nervioso

Temblor fino en las manos, semejante al temblor esencial, ocurre en cerca del 10% de los pacientes que reciben VPA. Se trata de un efecto relacionado a la dosis y, raramente, es suficientemente importante para exigir la suspensión del fármaco. La reducción de la dosis y la redistribución de las ingestas del medicamento minimizan este efecto. De ser necesario, se sugiere tratamiento con propanolol.

En comparación con otros FAEs, VPA tiene efectos adversos mínimos relacionados a la sedación (importante en 2% de los pacientes), ataxia y efectos cognitivos. La sedación es un efecto poco común y VPA tiene menos efectos adversos sobre las funciones cognitivas a diferencia de PB, PHT y primidona.

La encefalopatía aguda por VPA es raramente observada. Se caracteriza por aparición de sedación, sopor o coma, el cual se instala en las primeras semanas (más raramente en los primeros meses) después de la administración inicial del fármaco. El EEG muestra actividad lenta de alto voltaje, siendo rápidamente revertido con la suspensión de VPA. En algunos de estos casos, se han descrito concentraciones séricas de VPA y niveles de amonio en límites normales. Sin embargo, se han adjudicado como posibles implicados en la fisiopatogenia la hiperamonemia y déficit de carnitina con lesiones en los organelos celulares, especialmente en las mitocondrias. Se describe hiperamonemia subclínica hasta en un 50% de los pacientes que reciben VPA, especial-

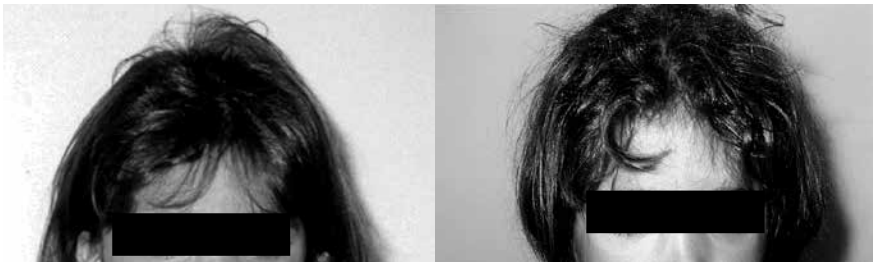


Figura 6. Alteraciones en el cabello, dos meses después de introducido valproato a dosis de 30 mg/kg/día (NS = 72,4 µg/ml)[14].

mente en politerapia. La monitorización de los niveles de amonio no es necesario. VPA no debe ser administrado a pacientes con sospecha de enfermedades mitocondriales ni a pacientes con enfermedades hepáticas. En aquellos pacientes que presentan empeoramiento de las crisis con VPA, debe sospecharse un error innato del metabolismo, principalmente alteraciones en el ciclo de la urea. Es así como la introducción de VPA puede inducir una encefalopatía hiperamonémica grave y con riesgo fatal en pacientes con déficit de ornitina transcarbamilasa.

La pseudoatrofia cerebral es una alteración raramente observada que consiste en aumento de tamaño de los ventrículos, cisternas y surcos cerebrales derivados del uso del VPA. Se trata de un cuadro reversible, semejante al observado durante el tratamiento de espasmos infantiles con hormona corticotrófica, aunque en algunos pacientes la anormalidad no regresa después de la interrupción del fármaco. Esto puede estar asociado al deterioro cognitivo, cuadro parkinsoniano u otros signos extrapiramidales, piramidales o cerebrales que sugieran una encefalopatía crónica[15]. Los supuestos mecanismos de estas alteraciones, asociadas a niveles elevados de VPA, incluyen cambios en el eje hipofisario-adrenal, alteraciones metabólicas o de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, además de hiperamonemia (Figura 7).

Alteraciones endocrinas

Irregularidades menstruales, amenorrea, ovario poliquístico e hiperandrogenismo han sido descritos en mujeres en tratamiento con VPA con epilepsia. En la serie de Isojärvi et al.[16], 80% las mujeres tratadas con VPA, antes de los 20 años de edad, presentaban ovarios poliquísticos o hiperandrogenísmo. Aunque los cambios de las concentraciones de GABA a nivel hipotalámico pueden explicar este hecho, otro mecanismo, como la inhibición de la aromatasa, enzima responsable de la conversión de testosterona a estradiol a nivel ovárico, podría ser responsable. El mismo grupo de autores, en otras publicaciones [17,18], sugieren que VPA induce un síndrome metabólico caracterizado por obesidad centrípeta, hiperinsulinemia, anormalidades lipídicas, ovario poliquístico e hiperandrogenismo, describiendo que la terapia con VPA promueve el aumento progresivo de peso en un 50% de un grupo de mujeres que recibieron este fármaco, asociándose a hiper-

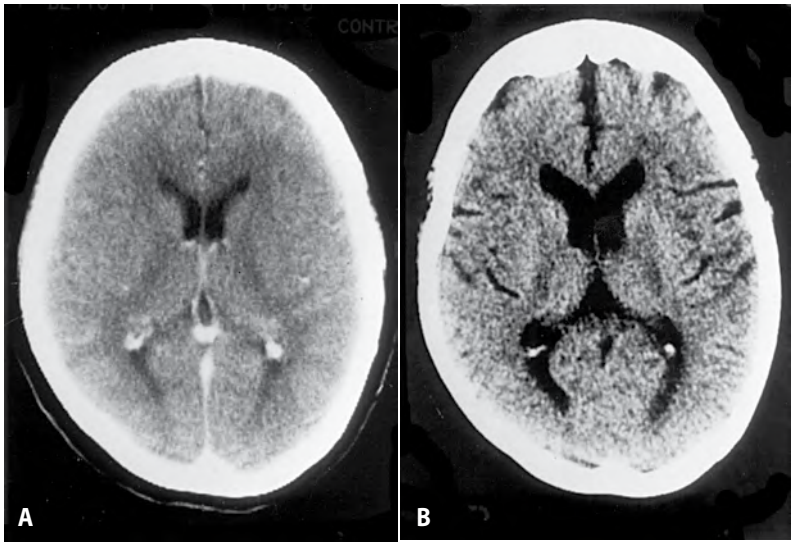


Figura 7. Atrofia cortical en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil en tratamiento con valproato. Tomografía normal en 1989 (A), momento de introducción de valproato y en 1993 (B), cuando se evidencia deterioro cognitivo.

insulinemia y niveles bajos de proteína ligadora de insulina 1, lo que podría inducir el desarrollo hiperandrogenismo y la probabilidades de desarrollar ovario poliquístico. En 12 mujeres, un año después de la sustitución de VPA por LTG, se evidenció reversión de 20 a 11 los ovarios poliquísticos. Estos estudios han suscitado gran interés y motivo de discusión. Se sabe que mujeres con epilepsia presentan mayor incidencia de alteraciones reproductivas y metabólicas. Para algunos autores[19], si bien los FAEs inductores del sistema microsomal P-450 protegerían contra los efectos de hiperandrogenismo por aumentar los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales, el VPA al ser un inhibidor enzimático, tendría un efecto opuesto.

Estudios posteriores sugieren un riesgo mayor de trastornos hormonales en mujeres con epilepsias generalizadas idiopáticas y el uso de VPA[20], existiendo indicaciones para monitorear cuidadosamente a las mujeres que presentan aumento de peso y/o de disfunción hormonal.

Reacciones idiosincráticas

Efectos hematológicos

Los efectos más comúnmente observados son plaquetopenia e inhibición de la agregación plaquetaria. La plaquetopenia es dosis dependiente, pudiendo causar hematomas, epistaxis y sangramiento durante cirugías. Es frecuente encontrar recuentos de plaquetas entre 100 mil y 200 mil, los cuales deben ser monitoreados con o sin intervención quirúrgica. Se puede observar también neutropenia, reducción de factor Von Willebrand, depleción de fibrinógeno e incluso supresión de la medula ósea.

Los efectos hematológicos poseen poca importancia clínica, excepto en pacientes que serán sometidos a cirugía. En todos los procesos quirúrgicos estos cuidados deben ser especialmente recordados, en especial cuando se trata de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia, en todos los procedimientos en los cuales no hay visualización directa, como es el caso de colocación de electrodos esfenoidales, nasofaríngeos o intracraneanos. Se aconseja interrumpir la terapia con VPA dos semanas antes de la cirugía, sin embargo, algunos autores que han analizado series de pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, han afirmado que no ha sido necesario suspender VPA antes de procedimientos quirúrgicos[21,22].

Hepatotoxicidad

Dreifuss et al.[23] publicó una revisión sobre casos de muertes por hepatotoxidad causada por VPA en los Estados Unidos. La proporción general fue de 1:10.000, siendo especialmente más vulnerables a disfunción hepática fatal niños pequeños, bajo los dos años de edad, en especial cuando el VPA era administrado en régimen de politerapia (incidencia de 1:5000). El riesgo disminuye con la edad (en niños con más de dos años de edad, que estaban recibiendo VPA en régimen de politerapia, la incidencia fue de 1: 12.000). Cuando VPA fue administrado en monoterapia, en todos los grupos de edad, la incidencia de insuficiencia hepática fue 1:37.000.

Esta reacción ocurre usualmente en los primeros tres meses de terapia, aunque puede acontecer más tardíamente. Durante este período se deben monitorizar las enzimas hepáticas y las funciones de síntesis hepática, como niveles de fibrinógeno y tiempo de protrombina.

Aquellos niños que presentaron reacciones hepáticas fatales tenían además la asociación de retraso del desarrollo psicomotor, anormalidades congénitas y epilepsia refractaria. Algunos de esos casos pueden representar ejemplos de poliodistrofia de Alpers (disfunción neuronal progresiva de infancia con enfermedadad hepática), en que las manifestaciones de compromiso hepático fueron precipitados por VPA. Tres de los pacientes de la serie de Dreifuss tenían hermanos que también presentaron insuficiencia hepática fatal y nunca recibieron VPA.

El mecanismo responsable de esta reacción parece implicar el metabolito 4-ene-VPA, que, bajo el aspecto histológico, es diferente de otras infiltraciones granulomatosas por hipersensibilidad a medicamentos. El cuadro histológico hepático se caracteriza por esteatosis microvesicular con necrosis semejante a la observada en el síndrome de Reye y en la enfermedad de vómitos de Jamaica. Esta última enfermedad es causada por la acumulación de ácido metilenociclopropil. El metabólito 4-ene-VPA induce esteatosis microvesicular en animales y su formación es influenciada por el sistema microsomal P-450. Este hecho podría explicar por qué la hepatotoxicidad por VPA ocurre más frecuentemente en pacientes en politerapia con FAEs. Los fármacos inductores del sistema P-450 desviarán el metabolismo de VPA hacia este sistema con la consecuente acumulación de metabolitos tóxicos.

Estudios de la función hepática no son útiles en la anticipación de esta reacción, dado que un significativo porcentaje de pacientes que reciben VPA presentan una elevación transitoria de los niveles de transaminasas séricas cuando se introduce la terapia. Sin embargo, niveles crecientes de estas enzimas al inicio deben alertar la posibilidad de suspender el fármaco.

Se ha visto una significativa disminución de la descripción de casos de hepatotoxicidad después de la caracterización del cuadro y la adopción de algunas normas como: no administrar VPA en politerapia a niños menores de tres años de edad y pacientes con historia de enfermedades hepáticas; VPA debe ser administrado en dosis bajas, debiéndose evitar su uso concomitante con AAS; síntomas de vómitos, cefalea, edema, ictericia y crisis epilépticas, especialmente después de la enfermedad febril, deben de ser evaluados como potencialmente graves, siendo importante enfatizar que si eventualmente toda hepatotoxicidad puede ser fatal, la suspensión inmediata del fármaco y el tratamiento de soporte podrían tornar el cuadro hepático reversible. La administración de carnitina por vía intravenosa ha sido considerada en estas situaciones.

Pancreatitis

Durante la administración de VPA, puede ocurrir la elevación transitoria y asintomática de los niveles de amilasa sérica. Hay reportes de casos raros de pancreatitis hemorrágicas agudas (incidencia de 1:40.000). En pacientes que refieren dolor abdominal utilizando VPA, deben medirse niveles séricos de lipasa y amilasa pancreática. Esta reacción grave puede surgir en cualquier momento del tratamiento, aunque es más frecuente en los tres primeros meses de la terapia. Parece ocurrir especialmente en pacientes jóvenes menores de 20 años, pudiendo ser consecuencia de una enfermedad intercurrente o de procedimientos quirúrgicos, sin tener relación con las dosis de séricas[24].

Teratogenicidad

La FDA considera el VPA en categoría de riesgo D (evidencia positiva de riesgo para fetos humanos; beneficios potenciales pueden sin embargo justificar su uso durante la gestación). VPA puede causar malformaciones congénitas mayores como defectos de cierre del tubo neural (1% a 2%), malformaciones cardíacas y defectos craneofaciales. También se ha constatado compromiso cognitivo de hijos de madres que han ingerido VPA durante el embarazo. Es por esto que se recomienda que el embarazo debe ser planificado e incluir las siguientes recomendaciones: suplemento con ácido fólico por lo menos tres meses antes de la concepción; no usar VPA en politerapia; reducción de la dosis de VPA a 700 mg/día o menos, teniendo, hasta esta dosis, un riesgo de malformaciones congénitas similar a otros FAEs[25]. Aunque es discutido, por varios es recomendado el fraccionamiento de

dosis en tres o más tomas, buscando minimizar los picos séricos y desvíos de ruta hacia el citocromo P450 con la consecuente formación de metabolitos tóxicos. La depuración de VPA se eleva en la gestación, algunas veces exigiendo un ajuste de la dosis. Durante la lactancia, los niveles de VPA en la leche alcanzan valores de 4% a 10% de los niveles plasmáticos maternos y 4% a 12% en el lactante.

Alteraciones metabólicas

VPA induce hiperamonemia arterial, probablemente por una acción a nivel renal. En la mayoría de los pacientes es asintomática y no significa causa de disfunción hepática. VPA puede causar hiperglicinemia e hiperglicinuria. Además, se ha constatado aumento del colesterol total y la disminución de los niveles séricos de carnitina. La suplementación con L-carnitina es recomendada para pacientes con síndrome de deficiencia de carnitina secundaria, hiperamonemia asociada a VPA, con factores de riesgo de alteraciones hepáticas y renales inducidas por VPA, en niños y lactantes con uso del VPA, pacientes con dieta cetogénica con hipocarnitinemia, en pacientes con diálisis y prematuros que reciben nutrición parenteral.

Consideraciones finales

VPA es un FAE de amplio espectro, efectivo en todos los tipos de crisis y epilepsias. Es considerado agente de primera línea para tratar epilepsias generalizadas idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas. Es más eficaz que la LTG y mejor tolerado que el TPM en pacientes con epilepsias generalizadas y no clasificadas. VPA es menos efectivo que CBZ en el tratamiento de las crisis parciales, agravando la crisis en su contexto de sobredosis, enteropatía o alteraciones hepáticas o metabólicas. El riesgo de efectos adversos graves debe ser siempre considerado.

Referencias bibliográficas

1. Löscher W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 767-79.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):1016-26.
3. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010;362(9):790-9.
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study n. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med. 1992;327:765-71.
5. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ on behalf of the Adult EPITEG Collaborative Group. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57:682-7.
6. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trail of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy: the Paediatric EPITEG Collaborative Group. Dev Med Child Neurol. 1995;37:97-108.
7. Willmore LJ, Shu V, Wallin B and the M88-194 Study Group. Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. Neurology. 1996;46:49-53.
8. Snead OC, Miles MV. Treatment of status epilepticus in children with rectal sodium valproate. J Pediatr. 1985;106:323-5.
9. Waterhouse E. Intravenous valproate for pediatric status epilepticus. Epilepsy Curr. 2003;6(3):208-9.
10. Willmore LJ. Pharmacokinetics of the antiepileptic drugs. Reunião da American Academy of Neurology, 1994.
11. Jeavons PM, Clark JE. Sodium valproate in treatment of epilepsy. Br Med J. 1974;2(5919):584-6.
12. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? Epilepsy Res. 1997;26(3):423-32.

13. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, et al. Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. Epilepsia. 2001;42(10):1359-62.
14. Sousa PS, Cabral GS. Hair changes associated with chronic valproate therapy. J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2003;9(3):181-4.
15. Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, et al. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. Epilepsia. 1998;39(1):27-32.
16. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycistic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med. 1993;329:1383-8.
17. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Ann Neurol. 1996;39(5):579-84.
18. Isojärvi JIT, Rättya J, Myllylä VV, et al. Vaproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. Ann Neurol. 1998;43(4):446-51.
19. Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy; epileptic or iatrogenic? Ann Neurol. 1996;39:559-60.
20. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. Ann Neurol. 2002;52(6):696-7.
21. Anderson GD, Lin YX, Berge C, et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. J Neurosurg. 1997;87(2):252-6.
22. Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, et al. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. Epilepsia. 1996;37(1):98-101.
23. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. Neurology. 1987;37:379-85.
24. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, et al. Valproate-associated pancreatitis. Epilepsia. 1993;34(1):177-83.
25. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011;10(7):609-17.

8 Benzodiacepinas
Efectos ansiolíticos y antiepilépticos

Patricia Braga
Maestría en Ciencias Médicas, Profesora Adjunta de Neurología, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
Alicia Bogacz
Neuróloga y Neurofisióloga. Integrante de la Sección de Epilepsia del Instituto de Neurología, Montevideo, Uruguay.

Aunque las benzodiacepinas (BZD) fueron desarrolladas en 1933, no fueron utilizadas clínicamente hasta la década del 60, cuando el clordiazepóxido, de nombre comercial *Librium®*, introducido en 1957 por Sternbach, fue utilizado como un agente ansiolítico, siendo la primera BZD ampliamente prescrita y utilizada. El diazepam (DZP) fue introducido en 1961 y el nitrazepam (NZP) en 1963, también por su efecto ansiolítico e inductor del sueño.

Las BZDs fueron utilizadas por primera vez en el tratamiento de las epilepsias en 1965, cuando Henry Gastaut utilizó DZP por vía intravenosa para el control del estado de mal epiléptico[1]. Desde entonces, las BZDs revolucionaron el tratamiento de emergencia de los eventos epilépticos y, aún hoy, con el avance y el descubrimiento de nuevos medicamentos, representan un grupo de FAEs potente e importante, siendo amplia y frecuentemente prescritos.

Estructura química

Las primeras BZDs con efecto antiepiléptico pertenecen al grupo de los 1,4-benzodiacepínicos. En 1979 se descubrió que el clobazam (CLB), un 1,5-benzodiacepínico, también poseía propiedades antiepilépticas (Figura 1). Las BZDs presentan la gran ventaja farmacocinética de ser altamente liposolubles, teniendo por lo tanto penetración rápida en el SNC; además poseen la propiedad de ligarse a receptores específicos, lo que hace más fácil comprender su farmacodinamia.

Mecanismos de acción

En el SNC existen sitios receptores con alta afinidad para las BZDs, localizados en los receptores del mayor neurotrasmisor inhibitorio del SNC, el ácido γ-aminobutírico (GABA). Éste, liberado por las neuronas gabaérgicas, se liga a dos receptores: $GABA_A$ y $GABA_B$. Los sitios de unión a benzodiacepinas se encuentran en los receptores $GABA_A$. El receptor $GABA_A$ (Figura 2) es una proteína macromolecular pentamérica de ubicación transmembrana a nivel de la membrana neuronal, próxima a la sinapsis, que forma un canal selectivo para el ion cloro y que contiene sitios a los que se unen GABA, BZDs, barbitúricos, esteroides, anestésicos y sustancias pro-convulsivantes como las β-carbolinas y la picrotoxina, entre otras.

El receptor $GABA_A$ está formado por 5 subunidades que se combinan en forma variable a partir de un arsenal de opciones (subunidades α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ, θ, ρ 1-3), codificadas por genes diferentes repartidos en los loci 4p12, 5q34, 15q11 y 2q12. Los diferentes subtipos de receptores por consiguiente tienen diferentes propiedades fisiológicas, variantes en los sitios alostéricos y distintas

afinidades de unión. El sitio de unión para benzodiacepinas se ubica en la unión de las unidades α-γ, y sus propiedades fisiológicas varían según el tipo de subunidad involucrada. Cuando se trata de la subunidad α1, su activación por BZDs tiene acción sedante y antiepiléptica, en tanto que la subunidad α2 determina un efecto más bien ansiolítico y relajante muscular. Los receptores formados por subunidades α4 o α6, o aquellos que no incluyen una subunidad γ, son insensibles a las BZDs.

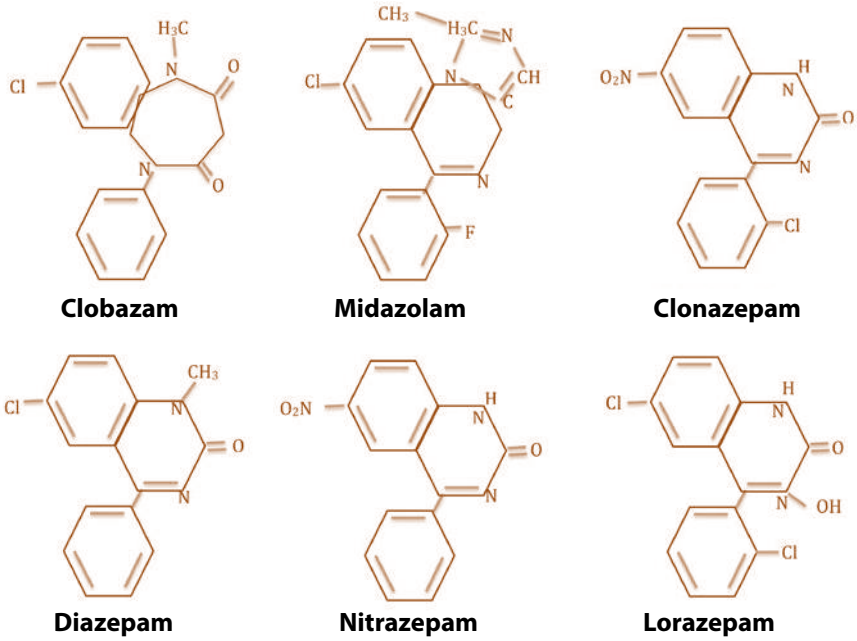


Figura 1. Estructura química de las benzodiacepinas con acción antiepiléptica.

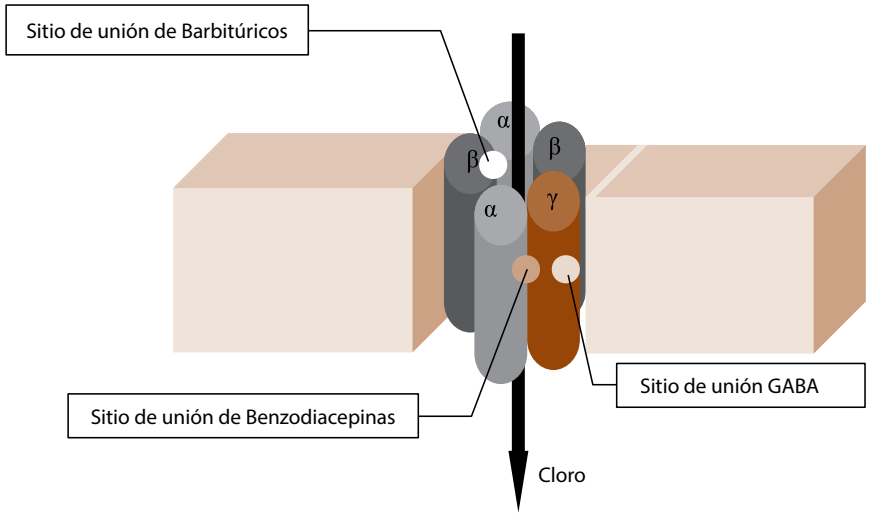


Figura 2. Esquema representando la composición más frecuente del receptor transmembrana $GABA_A$ a nivel del sistema nervioso central y los sitios de unión relacionados con epilepsia.

El subtipo más frecuente de receptor $GABA_A$ en el SNC humano es el formado por 2 subunidades α1, 2 subunidades β2 y 1 subunidad γ2. Es importante considerar que la distribución de los diferentes subtipos de receptores es heterogénea en el SNC, ya que no todas las neuronas forman todos los tipos de subunidades. Así, hay un predominio de receptores con subunidades α1 en giro dentado y tálamo, en tanto que en el hipocampo predominan α2, α3 y α5; α6 se expresa en las células granulares del cerebelo. Finalmente, aunque los barbitúricos y las BZDs tienen acción GABAérgica, presentan mecanismos de acción diferentes: mientras los barbitúricos prolongan el tiempo medio de apertura del canal, las BZDs aumentan su frecuencia de apertura.

Las BZDs tienen, además, otras acciones diferentes de las mediadas por el receptor $GABA_A$. Como la fenitoína y la carbamazepina, bloquean las descargas mantenidas de alta frecuencia. El mecanismo de este tipo de acción es incierto y es visto sólo en concentraciones terapéuticas elevadas.

Efecto en modelos animales

Las BZDs son eficaces como FAEs en modelos experimentales, disminuyendo la duración de las descargas epileptiformes y restringiendo su propagación. Son potencialmente eficaces en prevenir las crisis inducidas por pentilenotetrazol, picrotoxina y bicuculina. Las BZDs también han demostrado eficacia contra crisis inducidas por *kindling* en el modelo de epilepsia inducida por aluminio, así como en algunos modelos animales de epilepsia genética, incluyendo la epilepsia fotosensible en babuinos y la audiogénica en ratones.

Efecto en humanos

La actividad terapéutica de las BZDs no se restringe a su potencial antiepiléptico, sino que también presentan una acción ansiolítica, hipnótica y relajante muscular. Para cada una de estas acciones se recomienda un tipo de BZD, según sus características farmacocinéticas y efectos colaterales particulares[2], éstos últimos que podrían estar mediados por diferencias en afinidad a diferentes subtipos del receptor $GABA_A$.

A pesar de su potente acción antiepiléptica, las BZDs no son mayormente utilizadas en el tratamiento profiláctico de crisis recurrentes, debido al desarrollo de tolerancia y a la presencia de efectos colaterales dosis dependientes. Sin embargo, el perfil de acción es ideal cuando son utilizadas en forma aguda en situaciones especiales como el control de las crisis repetidas a cortos intervalos (*clusters*), en crisis prolongadas y en el estado epiléptico. Dentro de las BZDs con acción antiepiléptica el DZP y el clonazepam (CZP) son considerados de primera línea para el tratamiento de situaciones de emergencia desde hace más de dos décadas; más recientemente se han agregado el lorazepam (LZP) y el midazolam (MDZ) al arsenal terapéutico en estas circunstancias[3-5].

En tanto, otras BZDs como nitrazepam (NZP) y clobazam (CLB) son utilizadas como fármacos adyuvantes en el tratamiento crónico de las epilepsias.

Farmacocinética y formas de administración

De un modo general, las diferentes BZDs comparten el mecanismo de acción y el perfil de efectos colaterales. Sin embargo, son claras sus diferencias en las propiedades físicas y farmacocinéticas.

La absorción oral es rápida y de aproximadamente el 80% de la dosis para la mayoría de las BZDs, aunque existe gran variabilidad interindividual, especialmente para el NZP. Por ser altamente lipofílicas, las BZDs se distribuyen rápidamente atravesando la barrera hematoencefálica.

La metabolización es rápida, a través del sistema de enzimas microsomales del hígado, y depende del flujo sanguíneo hepático. La vida media de eliminación puede estar significativamente aumentada en pacientes añosos. Como un caso particular, el lorazepam es distribuido lentamente debido a su baja liposolubilidad y si bien sufre similar metabolización a nivel hepático, no tiene ningún metabolito activo.

Las especificaciones farmacocinéticas y posológicas de las principales BZDs de uso clínico en epilepsia se resumen en la Tabla 1.

Varias de las BZDs pueden ser utilizadas por vía intravenosa (i/v), intramuscular (i/m), rectal o sublingual. Las soluciones intravenosas son las formulaciones de elección para el tratamiento del estado epiléptico, en tanto que las vías i/m, rectal o sublingual pueden ser también utilizadas en situaciones de emergencia para interrumpir el desarrollo de un estado epiléptico a partir de crisis repetidas, según el caso y el tipo de fármaco disponible. En algunos casos, la administración oral también puede ser utilizada para abortar *clusters* de crisis. Las BZDs antiepilépticas disponibles para uso i/v son diazepam, lorazepam, midazolam y clonazepam, aunque no todas están disponibles en todos los países en esta formulación.

Se están estudiando nuevas formas de administración, como la bucal (absorción a través de la mucosa yugal) e i/m autoinyectable, así como su aplicabilidad y eficacia en situaciones de emergencia, para permitir el manejo prehospitalario por personal no médico o los cuidadores del paciente[6,7].

El DZP debe ser utilizado preferentemente sin dilución, ya que precipita en soluciones concentradas y reacciona precipitando con el plástico de las jeringas y equipo de infusión. El LZP puede ser administrado sin importar la velocidad de infusión, pues es un fármaco apenas moderadamente liposoluble. La infusión continua no es muy utilizada, porque desarrolla tolerancia rápidamente, perdiendo su efecto antiepiléptico en horas.

El CLB es relativamente insoluble y, por lo tanto, no está disponible para su uso intravenoso o intramuscular.

Formulaciones aptas para ser utilizadas por vía intramuscular se han integrado más recientemente. El MDZ es un imidazobenzodiacepínico que es básico y soluble en agua a pH fisiológico. Antes de la inyección, el anillo benzodiacepínico está abierto, pero después de la administración en pH fisiológico el anillo se cierra y el MDZ se vuelve liposoluble. Este cambio de solubilidad permite la absorción de la droga por vía i/m, siendo rápida la penetración a través de la barrera hematoencefálica aún a través de esta vía. El diazepam i/m autoinyectable parece también ser efectivo en el tratamiento de crisis reiteradas[6].

Dosificación de niveles plasmáticos

En la práctica clínica no se utilizan dosificaciones séricas de ninguna de las BZDs, sea en situación de emergencia o en el tratamiento crónico. El conocimiento de las concentraciones séricas de DZP está basado en un pequeño número de casos en niños, del que se desprende que una concentración plasmática de 500-700ng/ml es necesaria para el control de las crisis. En un estudio con clobazam no se encontró relación entre niveles plasmáticos y efecto.

Interacciones farmacológicas

Las BZD no influencian la farmacocinética de otros medicamentos, pero de un modo general todas ellas son conocidas como fármacos capaces de potenciar la acción de otros depresores del SNC como el etanol y los barbitúricos, o también de producir irregularidad respiratoria o depresión del SNC cuando se asocian a anfetaminas o metilfenidato[8].

Fármaco	Absorción		Distribución	Eliminación	Administración en epilepsia			
	Vía	Tiempo (min)	Vida-media (min)	Vida-media (h)	Agudo (A)/ crónico (C)	Dosis (adultos)	Niños (mg/kg)	Velocidad de infusión
Diazepam	IV	6	24	15-20	A: *bolus* en carga	10 a 20 mg	0,2 a 0,3	2 a 5 mg/ min
					Infusión de SF/ SG a 5%	50 mg/500 cc		4 a 8 mg/h
	IM	95			-			
	VO	52			A: *bolus* en carga	0,2 a 0,8 mg/kg	0,2 a 0,3	
	Rectal (IV)	17			A*	10 a 30 mg	0,5 a 0,75	
	Supositorio	82			A**			
Clonazepam	IV	1	29	30	A: *bolus* en carga	1 mg	0,01 a 0,09	30 s
	VO	60 a 240			C: dosis media/ día	1,5 a 8 mg	0,05 a 0,2	
Clobazam	VO	60 a 240	25		C: dosis media/ día	10 a 40 mg	0,5 a 1	
Midazolam	IV	2	1,5 a 3,5	15	A: *bolus* en carga	5 a 15 mg	0,15 a 0,3	≤ 4 mg/min
					Infusión de SF/ SG a 5%	0,05 a 0,4 mg/kg/h		
	IM	25			A***			
	VO, sublingual	30			-			
	Rectal	30			A***			
	Intranasal	20			A	0,1 mg/kg en cada narina		
Nitrazepam	VO	60	14 a 31	17	C: dosis media/ día	0,5 a 1 mg/kg		
Lorazepam	IV	10	15	120-180	A: *bolus* en carga	0,07 mg/ kg	0,01	Sin límite

* En situaciones de emergencia, es posible utilizar la formulación intravenosa aplicada vía rectal a través de una sonda, que debe ser irrigada, en seguida, con solución fisiológica.

** Se aplica en el tratamiento agudo, fuera del contexto del estado de mal epiléptico, para tratar o prevenir crisis ante un desencadenante (ver crisis febriles).

*** Fuera del contexto del estado de mal epiléptico, se puede administrar una dosis de ataque de midazolam por vía IM o rectal.

Tolerabilidad

Efectos adversos dosis dependientes

Los principales efectos adversos de las BZDs se asocian a la magnitud de la dosis y/o a la velocidad de administración, siendo por lo tanto más importantes en las situaciones de emergencia, frente a la administración i/v rápida de dosis altas. De esta forma, la administración i/v de DZP, MDZ y CZP presenta el riesgo de hipotensión arterial y depresión respiratoria, y es más marcado cuando se asocia a fenobarbital, en el tratamiento de pacientes con estado epiléptico secundario a una lesión, y en pacientes añosos. Estas complicaciones son, sin embargo, raras, cuando se administra LZP, en asociación a su distribución más lenta; esto se ve contrabalanceado por el mayor riesgo de agitación, confusión, alucinaciones y temblor.

En el período de introducción de CZP puede observarse un efecto paradojal, con aumento del número de crisis epilépticas, particularmente en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut.

En la administración crónica, las diferentes BZDs comparten la mayoría de los efectos adversos, que incluyen somnolencia, sedación, hipotonía y debilidad muscular, ataxia, visión borrosa, diplopía, y trastornos cognitivo-comportamentales como el déficit atencional, hiperactividad, irritabilidad y agresividad (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos adversos dosis-dependientes, mayores y menores, de las diferentes benzodiacepinas de uso en epilepsia, en relación a los factores de riesgo conocidos para su desarrollo

	Factores de riesgo	Efecto mayor	Efecto menor
Diazepam	Asociación c/PB Estado epiléptico Lesión cerebral grave, aguda. Velocidad de infusión alta	Hipotensión arterial Depresión respiratoria Sedación	Fatiga, somnolencia, ataxia, disturbio del comportamiento, visión borrosa, diplopía, hipotonía
Lorazepam		Depresión respiratoria, hipotensión son raras	Sedación es común, pero coma o sedación prolongada son raros. Agitación, confusión mental, alucinaciones, temblor, ataxia
Midazolam	Estado epiléptico prolongado o complicado por lesión cerebral	Apnea	Somnolencia, ataxia
Clonazepam	Lesión cerebral aguda, fenobarbital, pacientes añosos	Hipotensión arterial Depresión respiratoria	Somnolencia, ataxia y alteraciones del comportamiento (hiperquinesia, agitación, agresividad), hipotonía, disartria, zumbido, hipersecreción salival y bronquial
	Síndrome de Lennox-Gastaut	Efecto paradojal	
Clobazam			Somnolencia, mareo, ataxia, incoordinación, fatiga, alteraciones comportamentales (irritabilidad, agresividad, hiperactividad), debilidad muscular, déficit de atención
Nitrazepam			Somnolencia, ataxia, depresión de funciones cognitivas, hipotonía, aumento de salivación, agresividad, hiperactividad

Efectos adversos asociados a la vía de administración

La infusión i/v de BZDs puede generar trombosis venosa local, flebitis y dolor en el sitio de inyección. El MDL por vía intranasal puede producir reacciones locales como irritación mucosa, ardor y lagrimeo, que pueden ser evitadas o minimizadas mediante la instilación previa de lidocaína tópica al 4%.

Efectos idiosincráticos

No hay evidencia sobre efectos tóxicos a nivel hematológico, hepático o renal. Las reacciones de hipersensibilidad a las BZDs son muy raras[9]. Si bien varios estudios han mostrado que el CLB es bien tolerado, aún en niños[10], que infrecuentemente genera reacciones idiosincráticas de entidad determinando su discontinuación[11] y no se asocia a reactividad cruzada[12], un reporte reciente de la FDA advierte sobre el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas mayores; éste se ha estimado en 6/10.000 pacientes, y aparece fundamentalmente en las primeras 8 semanas de introducción del fármaco[13].

Efectos idiosincrásicos menores incluyen el aumento de la hormona del crecimiento y de los niveles de testosterona por DZP, pudiendo ejercer una influencia variable en relación al apetito y peso; e incremento de peso asociado a CLB.

Tolerancia

Varios trabajos sugieren que el DZP puede perder parte de su acción antiepiléptica en un período de 4 a 6 meses en aproximadamente el 40% de los casos. La tolerancia es también el principal problema en relación al uso crónico de CLB. Un tercio de los pacientes desarrollan tolerancia al CZP usualmente entre 1 y 6 meses después del inicio del tratamiento. De aquellos que desarrollan tolerancia, dos tercios responden a aumentos subsiguientes de la dosis, y el tercio restante deja de responder, independientemente de la dosis[9].

El desarrollo de tolerancia puede ser el resultado de una adaptación al efecto del DZP en el SNC, al descenso de la concentración plasmática o ambos. Estudios han mostrado que hay un descenso en el flujo de iones cloro mediado por GABA, lo que parece estar asociado a un descenso en el número de receptores de BZD.

Uso clínico

Estado epiléptico

El inicio precoz del tratamiento con benzodiacepinas intravenosas (diazepam o lorazepam) en la etapa prehospitalaria ha demostrado asociarse con mejor pronóstico[14].

Desde su introducción para el tratamiento clínico, el DZP fue reconocido como el fármaco de elección para el tratamiento del estado epiléptico, así como eficaz cuando es empleado en el tratamiento agudo de crisis prolongadas o crisis en *cluster*.

Algunos estudios muestran que el LZP es más eficaz y presenta menos complicaciones respiratorias que el diazepam y recomiendan su uso [5,14]. Sin embargo, su vida útil es corta sin refrigeración[15], lo que puede dificultar el acceso al mismo en las situaciones de emergencia, particularmente prehospitalaria.

El MDL es utilizado en el estado epiléptico, siendo una opción más dentro del arsenal terapéutico para esta condición. En éste, el MDL tiene una ventaja sobre las otras BZD, por la facilidad de su administración, por lo cual es actualmente recomendado como una opción prehospitalaria por vía intramuscular o bucal[5,15]. Puede ser utilizado en un *cluster* de crisis, en crisis prolongadas, en la fase pre-estado epiléptico y en el estado epiléptico establecido[16]. Considerando su farmacocinética, el MDL es la BZD más indicada para infusión continua en el estado epiléptico. Puede ser una alternativa previa a la indicación del coma barbitúrico en aquellos pacientes con estado epiléptico refractario.

El CZP es utilizado en el tratamiento agudo de crisis epilépticas, siendo también un fármaco eficaz en el tratamiento del estado epiléptico, especialmente en el estado de mal mioclónico, tónico y de ausencias.

En forma práctica, y dada la elevada mortalidad del estado epiléptico, se plantea que el midazolam o diazepam de administración rectal podrían utilizarse en la comunidad ya frente a una crisis epiléptica generalizada única, como primera medida preventiva intentando frenar la evolución a un estado epiléptico convulsivo, en aquellos pacientes particularmente predispuestos o con antecedentes personales de estado epiléptico.

Por otra parte, cuando las crisis son generalizadas y se repiten en corto tiempo, o son muy prolongadas, se recomienda administrar midazolam bucal como tratamiento de primera línea a cualquier edad[17]. Alternativamente, puede administrarse diazepam rectal, sobre todo en niños[5] y fundamentalmente en adultos, midazolam intramuscular. Por otra parte, si existen accesos venosos y la infraestructura tiene capacidad de resucitación, podría aplicarse el tratamiento de un estado epiléptico convulsivo constituido. En éste, se recomienda administrar lorazepam intravenoso a cualquier edad, y si éste no está disponible, diazepam intravenoso. En caso de imposibilidad de obtener un acceso venoso, se podría recurrir al midazolam bucal o intramuscular.

En el tratamiento del estado epiléptico no convulsivo, también se propone el uso de BZD i/v, bajo control electroencefalográfico, manteniendo o reinstalando el tratamiento habitual, si ya lo recibía, por vía oral[17].

Uso crónico

El uso crónico de CZP en epilepsia ha sido exhaustivamente investigado, y aunque este fármaco sea raramente utilizado como FAE único, es bastante utilizado como adyuvante en crisis focales, crisis de ausencia típica y atípica, crisis mioclónicas y, eventualmente, en crisis tónicas y en el síndrome de Lennox-Gastaut[18-20]. El CZP puede ser eficaz en síndromes mioclónicos específicos como la epilepsia mioclónica progresiva, principalmente en combinación con valproato o fenobarbital. Es también eficaz en las epilepsias reflejas[2].

Como en las demás clases de BZDs, un efecto transitorio inicial positivo, ocurre en pacientes con crisis frecuentes que comienzan a utilizar CLB y en apenas un pequeño grupo de estos pacientes este efecto es mantenido a largo plazo. Pueden obtenerse buenos resultados en pacientes con crisis focales, epilepsia generalizada primaria, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias mioclónicas, epilepsias reflejas y en el estado de mal eléctrico del sueño lento. Como la mejoría es generalmente temporaria, debido al desarrollo de tolerancia a la droga, el CLB puede ser utilizado en forma intermitente por cortos períodos cuando es especialmente importante prevenir crisis como durante un viaje o una ocasión especial.

El NZP es utilizado en el tratamiento crónico de la epilepsia como alternativa de segunda o tercera línea en una gran variedad de crisis como ausencias atípicas, crisis mioclónicas, síndrome de Lennox-Gastaut[21], espasmos infantiles[22] y en crisis mioclono-astáticas del síndrome de Doose. Es también eficaz en la epilepsia generalizada primaria y tiene eficacia moderada en epilepsia focal resistente a otros FAEs. Asimismo, puede ser utilizado en la profilaxis de crisis febriles y en las epilepsias reflejas.

En referencia a las BZDs, las recomendaciones derivadas de las guías establecidas por la ILAE[23] para el uso de FAEs en diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos (2013) incluyen el uso de CZP como alternativa potencialmente eficaz en monoterapia para crisis focales de reciente comienzo, agregándose en niños el CLB. No hay evidencia, según los parámetros actuales,

para el uso de BZD como fármacos de primera línea en crisis generalizadas, lo que puede estar relacionado a la aparición históricamente precoz de estos fármacos y los cambios en los requisitos de diseño y evaluación de los estudios clínicos y niveles de evidencia, más recientes. Sí hay un lugar para el CLB como terapia adicional en pacientes de cualquier edad con crisis focales o tónico-clónicas generalizadas que no toleran o no se controlan con el fármaco de primera línea seleccionado inicialmente[17]. Esta consideración incluye explícitamente algunos síndromes especiales, como el síndrome de Dravet, epilepsia benigna con paroxismos centro-temporales, síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital de inicio tardío en la infancia (tipo Gastaut). Para pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas, sin embargo, CLB y CZP son sugeridos como alternativa de tercera línea, una vez que los fármacos de elección son ensayados en monoterapia y en asociación, fallando por ineficacia o mala tolerabilidad[17]. En la experiencia de los autores, sin embargo, no es infrecuente lograr un buen control de crisis tónico-clónicas generalizadas y mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tratados en monoterapia con CZP, cuando fármacos de primera línea como valproato o topiramato no son tolerados, y/o no hay acceso a levetiracetam.

La suspensión del consumo crónico de BZD siempre debe ser gradual y lenta, en al menos 6 meses (dependiendo de la dosis previa), para evitar el repique de las crisis y/o síntomas de abstinencia[17].

Situaciones especiales

Crisis febriles

El tratamiento profiláctico de las crisis febriles simples o complejas es discutido[24]. En caso de indicarse, la solución rectal de DZP en forma intermitente es el fármaco de elección, siendo preferible al tratamiento profiláctico con fenobarbital o valproato, ya que presenta menos efectos adversos[25]. El MDZ intranasal o bucal y el CLZ son otras opciones actualmente utilizadas[26].

Anticoncepción, embarazo y lactancia

Las BZDs no tienen interacción con los anticonceptivos orales por no ser inductoras de enzimas hepáticas, por lo cual no disminuyen su eficacia[20,27].

Durante el embarazo no se aconseja el cambio de medicación, en especial si es luego de las primeras semanas de gestación[28]. No obstante, si el embarazo es planificado, las BZDs (CLZ, CLB) pueden ser una opción, ya que no presentan riesgo de malformaciones mayores. Existe, sin embargo, algún reporte de malformaciones menores, como paladar hendido[29]. También es importante considerar que pueden atravesar la barrera placentaria y se detectan en el recién nacido de madres que tomaron BZD durante el embarazo[30]. En estudios en mujeres expuestas a una BZD a grandes dosis, en especial en el tercer trimestre, hallaron que los recién nacidos podían presentar síntomas asociados a la BZD, como sedación, hipotonía, dificultades para la succión y apneas[31].

Por otra parte, las BZDs pueden utilizarse durante la lactancia, ya que son secretadas en la leche materna en muy pequeñas cantidades, no siendo motivo de suspensión de la lactancia[31,32].

Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)

En los pacientes portadores de VIH se recomienda no usar FAEs inductores de enzimas hepáticas, para evitar la pérdida de eficacia de la medicación antirretroviral. Si bien no hay trabajos que evalúen posibles interacciones entre BZDs y fármacos antirretrovirales, ni hay una recomendación específica al respecto, los datos disponibles avalan el uso de las BZDs en estos casos, sin necesidad aparente de ajuste de dosis [33,34].

Referencias bibliográficas

1. Gastaut H, Naquet R, Poire R, et al. Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium). Epilepsia. 1965;6:167-82.
2. Schmidt D. Benzodiazepines. Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 206-14.
3. Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Great Britain: Cambridge University Press, 1994.
4. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al.; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. Epilepsia. 2011;52(S8):45-7.
5. Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, et al. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013;54 (S7):S23-S34.
6. Abou-Khalil B, Wheless J, Rogin J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a diazepam auto-injector administered by caregivers to patients with epilepsy who require intermittent intervention for acute repetitive seizures. Epilepsia. 2013;54(11):1968-76.
7. Bala R, Khanna S, Pawar PK. Formulation and optimization of fast dissolving intraoral drug delivery system for clobazam using response surface methodology. J Adv Pharm Technol Res. 2013;4(3):151-9.
8. Anderson GD, Miller JW. Benzodiazepines. Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 187-205.
9. Michelucci R, Tassinari CA. Benzodiazepines. Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 215-23.
10. Mills JK, Lewis TG, Mughal K, et al. Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year. Seizure. 2011;20(5):402-5.
11. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. Neurology. 2007;68(20):1701-9.
12. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. Neurology. 2008;71(19):1527-34.
13. Clobazam rash: new warning for an old drug. Medscape Neurology. 2014.
14. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001;345 (9):631-7.
15. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al.; NETT Investigators. Lessons from the RAMPART study and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. Epilepsia. 2013;54(S6):74-7.
16. Fisgin T, Gürer Y, Senbil N, et al. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. J Child Neurol. 2000;15(12):833-5.
17. NICE Clinical guideline 137. The epilepsies: diagnosis and managment of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE 2012 Jan (updated Dec 2013) guidance.nice.org.uk/cg137.
18. Mikkelsen B, Birket-Smith E, Bradt S, et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. Arch Neurol. 1976;33(5):322-5.
19. Yamatogi Y, Ohtahara S, Shigematsu H, et al. Single-blind comparative study of clobazam with clonazepam in intractable childhood epilepsies. J Japan Epilepsy Soc. 1997;15:110-21.
20. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. Epilepsia. 2005;46(S9):117-24.
21. Machado VH, Palmini A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. Epilepsia. 2011;52(7):1303-10.
22. Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:289-99.
23. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monothe-

rapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-63.

24. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. Epilepsia. 2012;53(suppl. 4):S3-S8.
25. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. Evid Based Child Health. 2013;8(4):1376-485.
26. Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. BMJ. 2000;321:83-6.
27. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. CNS Drugs. 2002;16:263-72.
28. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia. 2009;50(5):1237-46.
29. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(1):46-8.
30. Senczuk-Przybylowska M, Florek E, Piekoszewski W, et al. Diazepam and its metabolites in the mothers' and newborns' hair as a biomarker of prenatal exposure. J Physiol Pharmacol. 2013;64(4):499-504.
31. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol. 1994;8(6):461-75.
32. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Epilepsia. 2009;50(5):1247-55.
34. Birbeck G, French J, Perucca E, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. Epilepsia. 2012; 53(1):207-14.

Parte 3

Explorando los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos

9. Desarrollo de nuevas estructuras moleculares
Maria Elisa Calcagnotto
Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Los fármacos antiepilépticos desarrollados a partir de modificaciones moleculares de compuestos con reconocida eficacia

10. Oxcarbazepina. Grandes diferencias después de una pequeña alteración molecular
Marilisa Mantovani Guerreiro
Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

9 Desarrollo de nuevas estructuras moleculares

Maria Elisa Calcagnotto
Profesora Doctora del Departamento de Bioquímica de la Universidade Federal do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.
Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello
Profesor Titular de Neurofisiologia, Departamento de Fisiología de la Escola Paulista de Medicina de la Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A excepción de la condición del estado epiléptico, las crisis epilépticas son fenómenos transitorios, autolimitados, con duración de decenas de segundos. Siendo así, una vez desencadenada la crisis epiléptica, tiene generalmente un final "espontáneo". ¿Cuales son los mecanismos responsables para el término de una crisis epiléptica? ¿Qué neurotransmisores, moduladores, receptores y poblaciones neuronales están involucradas? ¿De que forma estos sistemas pueden ser activados de manera controlada permitiendo así suprimir las crisis?

Otra pregunta igualmente relevante, guarda relación con la periodicidad de las crisis. Incluso en individuos que presentan crisis varias veces al día, el total de tiempo en crisis, es decir, el período ictal, es mucho menor que el total del tiempo fuera o entre crisis, denominado período interictal. Así, el tejido hiperexcitable, exceptuando la condición de estado de mal epiléptico, es incapaz de generar una crisis de manera ininterrumpida. La hipótesis más probable sugiere que esta actividad neuronal hiperexcitable anormal sea continuamente suprimida en su expresión clínica. Cuando esta supresión es insuficiente, ocurren las crisis. Esta alternativa se hace más obvia cuando se considera que en varios pacientes con epilepsia es posible demostrar electroencefalográficamente la presencia permanente de un área irritativa con actividad paroxística. La presencia de esta actividad, sin que necesariamente haya una expresión clínica concomitante de una crisis, presupone que en aquel instante la hipersincronización está siendo impedida de alguna forma. ¿Qué mecanismos impiden la transición interictal/ictal? ¿Son éstos los mismos involucrados en el término de las crisis?

Finalmente, una tercera y última pregunta se refiere al origen de la propia condición epiléptica. Los fármacos disponibles para tratar epilepsias reciben aquí y en el exterior el erróneo nombre de fármacos antiepilépticos (FAEs). De hecho, todos los mecanismos considerados antiepilépticos son apenas anti-ictales, esto es, capaces de suprimir las crisis epilépticas, pero no la epilepsia. Un término más aceptable sería "fármacos anticonvulsivantes", pero éste excluiría a medicamentos usados en crisis no convulsivas (por ejemplo crisis de ausencia, crisis focales). De cualquier manera, independientemente del mejor término para designar a los medicamentos disponibles para tratar las epilepsias, el hecho es que no deberían ser llamados FAEs, término que será, sin embargo, usado en este texto por una cuestión semántica. Nuevamente, se plantean las preguntas sobre cuáles serían los factores y mecanismos implicados en la relación de ocurrencia de un evento nocivo para el sistema nervioso central (SNC), y el posterior desarrollo de una condición epiléptica. Parece evidente que ocurren alteraciones

estructurales y/o funcionales en el sistema nervioso que lo transforman en generador de crisis. ¿Cuáles son las alteraciones relevantes? ¿Hay manera de suprimirlas? ¿El sistema nervioso ya alterado (epiléptico) puede ser revertido a una situación fisiológica?

La búsqueda de nuevas estructuras moleculares para el tratamiento de las epilepsias depende de cuál de las preguntas anteriores se pretenda abordar. Los aspectos planteados están evidentemente relacionados, pero no necesariamente involucran las mismas substancias químicas y/o conjuntos de estructuras cerebrales. De esta manera, su enfoque debe ser y ha sido hecho de manera separada. Por último, nunca está de más recordar que estamos refiriéndonos a epilepsias (en plural), debido a los diversos sustratos neurológicos y múltiples etiologías. Así, para cada tipo o conjunto de manifestaciones epilépticas existe un conjunto específico de medicamentos más efectivos y adecuados.

Estudios con respecto a las bases moleculares y aspectos neurológicos de las epilepsias cuestionan si el proceso de epileptogénesis puede ser derivado o, por lo menos, modificado, y si los efectos perjudiciales de las crisis epilépticas sobre el SNC pueden ser aliviadas. Datos experimentales indican que la disminución de la gravedad de los insultos iniciales asociados a las crisis debido al uso de FAEs, mejora el pronóstico por reducir la epileptogénesis. Los objetivos terapéuticos deben estar disponibles para prevenir las crisis recurrentes o retardar su inicio, o, aun más, modificar la frecuencia, duración y severidad de las crisis epilépticas[1]. Aunque no exista un FAE ideal que actúe y modifique las cascadas moleculares involucradas en la epileptogénesis, se están descubriendo nuevos blancos terapéuticos[2]. El desarrollo de nuevos fármacos con potencial antiepiléptico ha venido siguiendo dos corrientes principales: el uso de modelos experimentales de epilepsia en animales de laboratorio y la síntesis de nuevos compuestos capaces de interactuar con sitios moleculares o celulares con potencial de influenciar la generación de crisis.

Estas dos estrategias también se definen como mecanismo independiente y mecanismo dependiente respectivamente. En el primer caso, la investigación de un nuevo fármaco como antiepiléptico en un modelo experimental de epilepsia puede tener una eficacia detectada aunque su mecanismo de acción pueda ser aún desconocido o múltiple. En el caso de que se prueben nuevos compuestos en un sitio específico, estos sólo avanzan a la siguiente etapa de prueba si pudieron demostrar su eficacia en esa prueba específica. Un ejemplo sería la prueba de un compuesto con respecto a su capacidad de bloquear un subtipo específico de canal de sodio voltaje dependiente. En el caso de que este compuesto no demostrara ese potencial (bloquear el subtipo de canal de sodio), la siguiente etapa (prueba en modelos animales con epilepsia) no se llevaría a cabo.

Con este enfoque, actualmente muy utilizado por la industria farmacéutica, habría sido difícil detectar la fenitoína (capítulo 5). Tanto la lamotrigina (capítulo 11) como la zonisamida y el riluzol fueron inicialmente descubiertos por medio de pruebas en modelos experimentales de epilepsia en animales de laboratorio, para, solo más tarde, tener su mecanismo de acción relacionado al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes. De hecho, la experiencia acumulada hasta el momento deja bien claro que la capacidad de una molécula de bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje no tiene relación directa con la capacidad anticonvulsivante. Así tal vez, la manera como la fenitoína interactúa con los canales de sodio dependientes de voltaje parece ser más importante que la intensidad (potencia) de esta interacción. En forma resumida: lo importante es más el cómo que el cuánto.

Otro aspecto que parece extremadamente relevante es el tema de mecanismos de acción única en contraposición a mecanismos de acción múltiple[3]. En teoría, un fármaco con un único mecanismo de acción tendría máxima efectividad terapéutica

y un mínimo de efectos colaterales adversos. En la práctica, casi todos los fármacos disponibles para el tratamiento de la epilepsia actúan en múltiples sistemas. Algunas de estas acciones son completamente inesperadas y, dada la multiplicidad de sitios de interacción, puede que jamás sean conocidas en su totalidad. Un ejemplo de esta situación es la acción de la oxcarbazepina (capítulo 10) sobre un subtipo específico de receptor nicotínico presente en una forma familiar de epilepsia. El aspecto de la toxicidad tiene relación directa con el de la eficacia. La baja afinidad de un fármaco por un determinado sistema puede resultar en baja eficacia dependiente de aquel sistema, pero también en baja o ninguna toxicidad. Por otro lado, la sumatoria de la eficacia de varios sistemas puede ser suficiente para un gran efecto antiepiléptico con escasos efectos tóxicos, dado que ocurren en baja intensidad en sistemas variados e independientes sin sumarse ni representar un problema. FAEs eficientes parecen depender de mecanismos de acción múltiples y no únicos[3,4].

Aunque los argumentos anteriormente mencionados estén en su mayoría indicando un mejor resultado de los estudios de nuevos fármacos basados en modelos experimentales en animales de laboratorio, el enfoque basado en mecanismos de acción específicos puede ser adaptado y usado en conjunto con él. Así, en vez de que las nuevas estrategias fueran usadas de manera excluyente en relación a las antiguas técnicas de investigación de nuevos medicamentos contra las crisis epilépticas, la práctica ha producido su uso complementario. A su favor han sido desarrolladas nuevas técnicas con bajos costos y potencial de permitir la evaluación más barata y rápida de millares de compuestos. En esencia, estas pruebas constituyen un análisis del efecto de nuevos compuestos en organismos simples como en *Drosophila, C. elegans*, *zebrafish* y, también, en *Xenopus* (embriones de sapo). Estos modelos son importantes para *screening* de los medicamentos, no solo para el tratamiento de las epilepsias, sino también para otras diversas terapias[5].

Mecanismos de acción

El conjunto de las funciones del sistema nervioso resulta de un balance entre inhibición y excitación. Cuando son fisiológicas, las alteraciones en este equilibrio dinámico pueden resultar en cambios en la presión arterial, secreción hormonal o en el comportamiento. Desequilibrios patológicos permanentes o transitorios entre inhibición y excitación pueden resultar en crisis epilépticas. Al contrario de patologías de sistemas específicos como el mal de Parkinson, en el cual existe lesión de la vía nigroestriatal, las epilepsias pueden resultar de disturbios en sistemas anatómicos y farmacológicamente diversos. Sin embargo, considerando que la base de la neurotransmisión excitatoria es glutamatérgica (70% de las sinapsis del SNC) y la base de la neurotransmisión inhibitoria es GABAérgica (15% de las sinapsis del SNC), se hace obvia la definición de los sistemas para intervención terapéutica. En realidad, este enfoque excluye dos otros objetivos prioritarios de las herramientas disponibles y en estudio: los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio del tipo T voltaje dependientes. Estos canales iónicos son determinantes en la generación de potenciales de acción en general o de poblaciones neuronales específicas como en el tálamo. Finalmente, las más recientes caracterizaciones de neuromoduladores de la neurotransmisión central trajeron otros actores al escenario: neurotrofinas, neuropeptídeos, inhibidores de la neurotransmisión y de vías de señalización[6,7].

Neurotrofinas, adenosina y NPY - ¿Antiepilépticos endógenos?

Se sabe que los niveles de neurotrofinas aumentan después de una crisis epiléptica, reflejando tal vez, una protección endógena contra el daño neuronal inducido por la neurotoxicidad, previniendo, por lo tanto, la epileptogénesis[8]. El uso exógeno y continuo (no agudo) del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), factor neurotrófico deri-

vado del cerebro (BDNF) y neurotrofina 3 (NT-3) mostró retardar el desarrollo de crisis en modelo de *kindling* en roedores. Parece que estas neurotrofinas previenen la cascada de eventos neurobiológicos que pueden contribuir a la reaparición de crisis espontáneas. Una serie de estudios usando vectores virales con inyección local de factor de crecimiento de fibroblasto 2 (FGF-2) y BDNF en hipocampo de modelos animales de roedores con epilepsia por pilocarpina, redujo la incidencia de crisis epilépticas espontáneas[9]. Tal hecho puede ser atribuido a la reducción del daño celular y el desarrollo de fibras musgosas, aumento de neurogénesis y la supresión de la inflamación[10]. Por otra parte, la terapia genética con neurotrofinas ha mostrado un efecto antiepiléptico importante sobre las crisis agudas como supresión de crisis generalizadas inducidas por ácido kaínico y *kindling* en ratones con sobre-expresión de GDNF en el hipocampo. Sin embargo, múltiples mecanismos pueden estar involucrados y más estudios serán necesarios para dilucidar las bases moleculares de estos efectos[6].

Por otra parte, hace algunos años, la adenosina viene siendo implicada en diversos efectos anticonvulsivantes. Las primeras observaciones hechas sobre el potencial anticonvulsivante de las purinas resultó de la constatación del efecto convulsivante de la cafeína y la teofilina, antagonistas purinérgicos que, en altas dosis, pueden hasta producir estado de mal epiléptico y muerte en el ser humano. Más tarde se demostró el efecto anticonvulsivante de sustancias que aumentan la síntesis, impiden la degradación o simulan la acción de la adenosina sobre sus receptores. Uno de los resultados más provocativos, en el sentido de sugerir una acción como anticonvulsivante endógeno, deriva tanto de modelos experimentales como de pacientes con epilepsia, en los cuales hay elevación de los niveles cerebrales de adenosina luego después de una crisis epiléptica.

Tanto la bioquímica como la anatomía y fisiología de los sistemas purinérgicos encefálicos han avanzado rápidamente. Existen cuatro subtipos conocidos de receptor: A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3. Agonistas selectivos de subtipos específicos de este receptor están siendo probados como antiarrítmicos, anticonvulsivantes, neuro y cardioprotectores vía receptor A_1, como hipotensores y antipsicóticos vía receptores A_2, y, finalmente, como anti-inflamatorios vía receptor A_3. Como un poderoso anticonvulsivante endógeno, el efecto inhibitorio de la adenosina es principalmente mediado vía los receptores A1, los cuales inhiben profundamente la transmisión glutamatérgica. Estudios experimentales muestran que la administración intra-hipocampal de adenosina reduce la frecuencia de las crisis espontáneas en animales epilépticos y la activación selectiva de receptores A1 en ratones con epilepsia refractaria, pudiendo bloquear las crisis epilépticas[11]. Por otra parte, los niveles extracelulares de adenosina durante las crisis en epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en humanos parecen ser iguales a los niveles que suprimen las crisis en los modelos animales *in vivo*[12]. Por el momento, no hay ninguno de estos compuestos en fase clínica de prueba como anticonvulsivante. Los aspectos que dificultan el avance en este sentido son principalmente las acciones de los antagonistas sobre el sistema cardiovascular, termorregulación y sedación. Por otro lado, estrategias de terapia génica con adenosina están en desarrollo, como estudios para inhibir la adenosina kinasa (responsable por la degradación de la adenosina), lo que ha mostrado abolir completamente las crisis espontáneas en ratones epilépticos. Esta idea surgió de la observación del aumento de la expresión de adenosina kinasa tanto en modelos experimentales como en humanos con ELT con astrogliosis y disfunción astrocitária[13]. Estrategias de inhibidores de recaptación, inhibidores de degradación y facilitadores de liberación de adenosina parecen tener una mejor perspectiva como anticonvulsivantes.

Hay evidencias también en favor de una acción del NPY como anticonvulsivante endógeno. Su capacidad de controlar la hiperexcitabilidad neuronal, sin afectar la actividad neuronal basal,

es una de sus características más marcadas. A pesar de su efecto supresor de la actividad epiléptica inducida experimentalmente, el NPY es, al igual que la adenosina, endógenamente liberado en diversos modelos experimentales de epilepsia.

Varias de las funciones fisiológicas mediadas por el sistema del NPY ya fueron, por lo menos en parte, descritas: regulación de la ingestión alimentaria y de parámetros cardiovasculares, acción sobre memoria y aprendizaje, ritmo circadiano y ansiedad. Estudios experimentales en roedores sugieren que el NPY y sus receptores se pueden encontrar alterados en formas patológicas de obesidad, depresión y también en epilepsia, como en ratones knock-out para el gen NPY que presentan crisis espontáneas y aumento de susceptibilidad a la inducción de crisis, y animales transgénicos con sobreexpresión de NPY que muestran baja susceptibilidad a las crisis[14]. Se observó un incremento de la expresión de los niveles de NPY en interneuronas, en las células granulares del giro dentado y en las fibras musgosas, tanto en pacientes como en modelos animales con ELT refractaria[15]. Varios estudios han indicado que el NPY puede ser un importante inhibidor endógeno de crisis epilépticas por controlar la hiperexitabilidad vía la disminución de liberación de glutamato[16]. Muchos estudios experimentales han sido hechos utilizando terapia genética con el NPY en modelos animales con resultados promisorios, mostrando acción antiepiléptica a través de los receptores Y2[17], que, en el hipocampo, suprimen la liberación pre-sináptica de glutamato vía inhibición de los canales de Ca^{2+} voltaje dependiente[18]. Estudios con terapias genéticas con estos compuestos han avanzado mucho y pueden ser una nueva estrategia terapéutica.

Vía de señalización celular - ¿Nuevos objetivos intracelulares?

Vías de señalización celular, como la de la proteína-diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) han emergido como un posible blanco terapéutico. Estudios preliminares siguieren que inhibidores de la mTOR reducen las crisis en modelos experimentales y en pacientes con epilepsia asociado a esclerosis tuberosas, síndrome de West relacionado a la hipoxia neonatal, ELT por trauma y ausencia[19]. Investigaciones futuras serán necesarias para establecer la efectividad de los inhibidores de la mTOR como estrategia terapéutica para la epilepsia.

Ácido gama-aminobutírico y glutamato. Moléculas de acción de los antiepilépticos exógenos

La síntesis de nuevos compuestos capaces de interactuar con sitios moleculares o celulares específicos presupone que el inicio, la propagación o la supresión de las crisis dependa de mecanismos específicos. De hecho, el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas para el tratamiento de la epilepsias ha sido impulsado por una mejor comprensión de los mecanismos básicos de esta enfermedad. Este enfoque ha sido dirigido principalmente al desarrollo de medicamentos que aumenten la inhibición mediada por el ácido gama-aminobutírico (GABA) o disminuyan la actividad excitatoria del sistema glutamatérgico. El desarrollo de la vigabatrina (Capítulo 12), de la gabapentina (Capítulo 14) y de la tiagabina representa el éxito de la estrategia enfocada el sistema GABAérgico. La gran ebullición de la última década en el ámbito de los aminoácidos exitatorios todavía no ha generado ningún compuesto antiepiléptico de relevancia clínica por medio de estudios basados en mecanismos de acción. Sin embargo, el felbamato, que fue originalmente descubierto con bases en estudios con modelos animales de epilepsia, tiene su mecanismo de acción dependiente, por lo menos en parte, de un bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica exitatoria.

Un factor relevante y que ahora empieza a ser estudiado más detalladamente se refiere a la posibilidad de que el "cerebro epiléptico" presente

sensibilidades específicas a los fármacos. La mejor caracterización de las subunidades que componen los receptores GABAérgicos y glutamatérgicos en los tejidos cerebrales epilépticos y no epilépticos han indicado alteraciones que no se restringen a un funcionamiento alterado, sino también incluyen una composición física alterada. Uno de los principales receptores para el GABA, por ejemplo, el receptor $GABA_{A,}$ está compuesto por tres diferentes subunidades: α, β e γ.

El receptor $GABA_A$ estaría constituido por dos subunidades α, dos subunidades β y una subunidad γ. Sin embargo, *in vitro,* combinaciones estequiométricamente diferentes de estas subunidades también se muestran funcionales. Por otra parte, la existencia de diferentes formas de cada subunidad (por ejemplo, α1, α2, α3, α4, α5, α6 e α7) permite que diferentes áreas cerebrales en diferentes momentos del desarrollo tengan diferentes combinaciones de receptores. Estudios recientes en modelos experimentales de epilepsia y en material obtenido por resección quirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento, han demostrado que los receptores existentes en estas neuronas son diferentes a aquellos encontrados en material controlado. La consecuencia natural de este hallazgo es que puede haber diferencias farmacológicas significativas entre un receptor 2α1, β1, β2, γ4, que es característico de una determinada neurona en un animal no epiléptico, y un receptor α1, α2, β1, β2, γ4, que represente en un mismo tipo neuronal, pero de un animal epiléptico.

Muchos FAEs que actúan sobre el receptor $GABA_A$ actúan en distintos sitios determinados por la composición de subunidades del receptor. Por ejemplo, para benzodiacepínicos, barbitúricos y loreclezol, ésta es la principal o única acción antiepiléptica. Por ahora, para el topitamato, felbamato, retigabina, losigamona y estiripentol, la modulación del receptor $GABA_A$ es sólo uno de los muchos mecanismos de acción antiepiléptica. Otros FAEs regulan la síntesis, transporte y recaptación de GABA. Además, alteraciones de subunidades del receptor $GABA_A$ ocurren durante las crisis agudas, así como el desarrollo de la epilepsia afecta la respuesta a los FAEs. La manipulación del patrón de expresión de las subunidades del receptor o nuevos mecanismos de acción en receptores alterados pueden ser una nueva herramienta terapéutica para la epilepsia[20]. Una estrategia para aumentar la inhibición que viene siendo estudiada como *target* terapéutico es el trasplante de células fetales o embrionarias precursoras GABAergicas. En modelos animales el trasplante de estas células, que se diferencian en neuronas GABAergicas funcionales y poseen la capacidad de aumentar la trasmisión sináptica inhibitoria sobre las células piramidales endógenas[21-23], ha demostrado disminución de la susceptibilidad a crisis epilépticas[22] y disminución de crisis espontáneas[21]. De cualquier forma, muchos aspectos deben ser resueltos y comprendidos antes de que la terapia celular pueda ser aplicada en la práctica clínica.

En el intento de disminuir la excitabilidad glutamatérgica, se le dio énfasis al desarrollo de antagonistas del receptor glutamatérgico con afinidad preferencial por el N-metil-D-aspartato (NMDA) como el felbamato, que es antagonista de la subunidad GluN1R1, además de ser bloqueador de canales Na^+ dependientes de voltaje y también inhibir la neurotransmisión glutamatérgica vía receptores de AMPA/kainato[24] y tener algún efecto sobre los receptores $GABA_A$. Sin embargo, su uso en la práctica clínica es limitado debido al riesgo de aplasia de medular y a problemas hepáticos. El topiramato es otro FAE que, entre otros mecanismos, actúa también bloqueando los receptores de AMPA/Kainato. Sin embargo, sus múltiples mecanismos (acción sobre los canales voltaje dependiente de CA++, Na+, K+, receptores $GABA_A$ y AMPA/kainato), ha permitido que su uso se extienda a otras patologías aparte de la epilepsia como dolor neuropático, jaqueca, desorden bipolar, estrés postraumático y obesidad. En una publicación reciente otro compuesto con acción antiepiléptica y antagonista no competitivo de los receptores AMPA fue descrito

(perampanel) y aprobado para tratar crisis focales con o sin generalización. Sin embargo, este compuesto puede provocar sedación, ataxia, depresión y agresividad[25]. Existen estudios en curso con antagonistas no competitivos de los receptores glutamatérgicos, sin embargo, hasta el momento, no existe un FAE que actúe vía receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR)[26].

Paralelamente a la búsqueda de inhibidores de receptores de glutamato, el estudio de compuestos capaces de inhibir la liberación de glutamato, puede considerarse fructífera. De hecho, es posible que tanto la fenitoína (Capítulo 5) como la lamotrigina (Capítulo 11) tengan sus efectos antiepilépticos en parte explicados por este mecanismo. Si se comparan los estudios de FAEs hechos en el sistema GABAérgico, el del sistema glutamatérgico está recién empezando. Así, prácticamente todos los enfoques ya aplicados a aquel sistema: manipulación de síntesis de la liberación, de la interacción con el receptor, de la recaptación y de la degradación, serán probablemente considerados en este sistema. Sin embargo, nunca está de más recordar que el 70% de las sinapsis en el SNC son glutamatérgicas. Así, parece difícil creer que el potencial de toxicidad ya existente en los fármacos que alteran el sistema GABAérgico no se repita en el sistema glutamatérgico. Por otro lado, y como vimos anteriormente, el enfoque sobre sistemas alterados (diferente composición de subunidades de los receptores) característicos del tejido epiléptico y (tal vez) inexistentes en el tejido cerebral normal, puede representar también una opción viable en el descubrimiento de nuevos medicamentos.

¿El bloqueo de canales de Ca^{++} y Na^{+} explica todo?

Ningún otro de los posibles sitios de acción de anticonvulstivantes deja más clara la particularidad de lo que se busca en un FAE en términos de actividad en un sitio específico. Muchos FAEs tienen como principal blanco de acción los canales dependientes de voltaje neuronales. Conforme fue abordado al inicio de este capítulo, la potencia de un compuesto en bloquear canales de sodio no está directamente relacionada a su eficacia como antiepiléptico. Tanto el fenobarbital (capítulo 4) como la fenitoína (capítulo 5), la carbamazepina (capítulo 6), el valproato (capítulo 7), la lamotrigina (capítulo 11), el topiramato (capítulo 13), la zonisamida, el felbamato, la remacemida, la lacosamida y la rufinamida son capaces de suprimir las corrientes de sodio de una forma dependiente de voltaje y de uso. Eso significa que, mientras más una neurona es despolarizada y más potenciales de acción ella dispara, mayor es la efectividad del fármaco en suprimir esta descarga repetitiva. En teoría, este mecanismo debería producir algunos de los mejores anticonvulsivantes posibles. En la práctica, cuando se comparan las moléculas de fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y lamotrigina, la diferencia que se ve entre las estructuras químicas refleja la dificultad en enfocar racionalmente este mecanismo. Aún dificultando la generación y mantención del potencial de acción, algunos FAEs, como la retigabina, lo hacen abriendo los canales de potasio y causando hiperolarización de la membrana neuronal[27].

La alternativa al bloqueo de los potenciales de acción excesivos es impedir su sincronización cuando esta resulta anómala. En el caso de las crisis de ausencia, el uso de etosuximida y dimetadiona es efectivo por bloquear corrientes de calcio del tipo T. En este caso, la sincronización generada en los circuitos talamocorticales depende de potenciales inhibitorios que se manifiestan de manera simultánea en varias neuronas talámicas. Al término de esa inhibición, una corriente de calcio del tipo T dependiente de voltaje es activada con la liberación de uno o más potenciales de acción[28]. Como la inhibición se manifiesta de manera simultánea en varias neuronas, así también la liberación de estos potenciales de acción "rebote" ocurren en alta sincronicidad. Al bloquear los canales iónicos asociados a este fenómeno, los FAEs interfieren directa-

mente en la génesis de las crisis. Sin embargo, otros diversos agentes actúan de manera igualmente eficaz sobre las crisis de ausencia a través del receptor $GABA_A$ y en modelos experimentales a través del receptor $GABA_B$[29]. La etosuximida tiene la capacidad de inhibir parcialmente los canales de calcio del tipo T en concentraciones terapéuticas y, por lo tanto, reducir la hiperexcitabilidad de las neuronas tálamicas relacionadas a crisis de ausencia. Se sabe también, que su metabolito metilfenilsuximida, pero no su análogo inactivo, produce inhibición de corrientes de calcio tipo T en neuronas talámicas. Corroborando estos resultados, se demostró que ambos compuestos son capaces de inhibir los canales de calcio tipo T humano (que son dependientes de voltaje) expresados en células HEK293, mientras que compuestos afines sin acción anticonvulsivante son ineficaces[30].

A pesar del bloqueo de la generación de potenciales de acción y de la sincronización, los FAEs pueden actuar bloqueando canales iónicos dependientes de voltaje con la consecuente disminución de la liberación de neurotransmisores. Ejemplifica este caso la pregabalina, que actúa uniéndose a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio tipo P/Q, modulando el tráfico de estos canales y reduciendo la afluencia de calcio presináptico[31].

Consideraciones finales

No existen FAEs capaces de prevenir o curar la epilepsia. La búsqueda de un compuesto con esas propiedades está en proceso de constante estudio. Con nuevos modelos animales experimentales, el *screening* de FAEs puede ser beneficiado, permitiendo evaluar nuevos compuestos a gran escala. La lección básica derivada de las investigaciones realizadas hasta el momento es que los medicamentos anticonvulsivantes más efectivos parecen, por un lado, tener baja afinidad y/o baja potencia de acción y, por otro lado, mecanismos de acción múltiples. Aunque no exista un FAE ideal que interfiera en las vías moleculares que contribuyen con la epileptogénesis, nuevos objetivos o *targets* terapéuticos están siendo descubiertos con el estudio de neurotrofinas, de los sistemas purinérgicos (adenosina) y peptidérgico (NPY), de inhibidores de caspasas, de agentes anti inflamatorios, además de terapias genética, celular y fármacos dirigidos a vías de señalización y liberación de neurotransmisores.

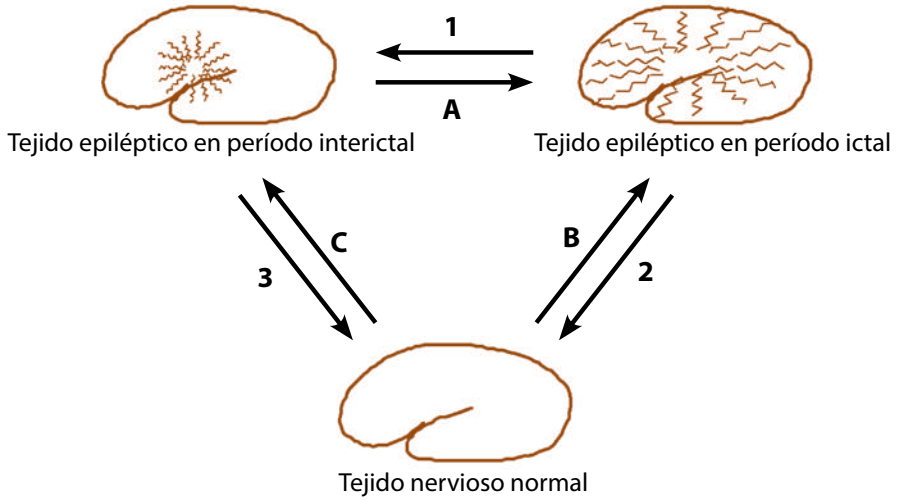


Figura 1. Las tres condiciones básicas del sistema nervioso, en términos esquemáticos y desde el punto de vista de las epilepsias, se encuentran aquí representadas. Los FAEs actualmente disponibles actúan impidiendo el pasaje A. Los medicamentos efectivos sobre el estado epiléptico actúan en el pasaje 1 y, en algunas situaciones, también en el pasaje 2. El pasaje 3 o el bloqueo del pasaje C después de un evento nocivo representarían la acción genuinamente antiepiléptica.

Referencias bibliográficas

1. Kobow K, Auvin S, Jensen F, et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. Epilepsia. 2012;53(11):1868-76.
2. Pitkanen A. New pharmacotherapy for epilepsy. Drugs. 2004;7(5):471-7.
3. Margineanu DG. Systems biology impact of antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res. 2011;50:71-8.
4. Loscher W. Valproic acid mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 767-79.
5. Baraban SC. Emerging epilepsy models: insights from mice, flies, worms and fish. Curr Opin Neurol. 2007;20(2):164-8.
6. Sørensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. Epilepsia. 2013;54(1):1-10.
7. Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):657-69.
8. Simonato M, Tongiorgi E, Kokaia M. Angels and demons: neurotrophic factors and epilepsy. Trends Pharmacol Sci. 2006;27:631-8.
9. Paradiso B, Marconi P, Zucchini S, et al. Localized delivery of fibroblast growth factor-2 and brain-derived neurotrophic factor reduces spontaneous seizures in an epilepsy model. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:7191-6.
10. Paradiso B, Zucchini S, Su T, et al. Localized overexpression of FGF-2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus. Epilepsia. 2011;2011;52:572-8.
11. Van Dycke A, Raedt R, Dauwe I, et al. Continuous local intrahippocampal delivery of adenosine reduces seizure frequency in rats with spontaneous seizures. Epilepsia. 2010;51:1721-8.
12. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. Ann Neurol. 1992;32:618-24.
13. Theofilas P, Brar S, Stewart KA, et al. Adenosine kinase as a target for therapeutic antisense strategies in epilepsy. Epilepsia. 2011;52:589-601.
14. Vezzani A, Michalkiewicz M, Michalkiewicz T, et al. Seizure susceptibility and epileptogenesis are decreased in transgenic rats overexpressing neuropeptide Y. Neuroscience. 2002;110:237-43.
15. Furtinger S, Pirker S, Czech T, et al. Plasticity of Y1 and Y2 receptors and neuropeptide Y fibers in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurosci. 2001;21:5804-12.
16. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. Trends Neurosci. 1999;22:25-30.
17. Lin EJ, Young D, Baer K, et al. Differential actions of NPY on seizure modulation via Y1 and Y2 receptors: evidence from receptor knockout mice. Epilepsia. 2006;47:773-80.
18. El Bahh B, Balosso S, Hamilton T, et al. The anti-epileptic actions of neuropeptide Y in the hippocampus are mediated by Y and not Y receptors. Eur J Neurosci. 2005;22:1417-30.
19. Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):657-69.
20. Greenfield LJ Jr. Molecular mechanisms of antiseizure drug activity at $GABA_A$ receptors. Seizure. 2013;22(8):589-600.
21. Baraban SC, Southwell DG, Estrada RC, et al. Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:15472-77.
22. Zipancic I, Calcagnotto ME, Piquer-Gil M, et al. Transplant of GABAergic precursors restores hippocampal inhibitory function in a mouse model of seizure susceptibility. Cell Transplant. 2010;19:549-64.
23. Maisano X, Litvina E, Tagliatela S, et al. Differentiation and functional incorporation of embryonic stem cell-derived GABAergic interneurons in the dentate gyrus of mice with temporal lobe epilepsy. J Neurosci. 2012;32:46-61.
24. Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Curr Top Med Chem 2005;5(1):3-14.
25. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. AMPA receptor inhibitors for the treatment of epilepsy: the role of perampanel. Expert Rev Neurother. 2013;13(6):647-55.
26. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. Curr Top Medic Chem. 2005;5:3-14.
27. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. Curr Opin Neurol. 2010;23(2):157-63.
28. Cheong E, Shin HS. T-type Ca^{2+} channels in absence epilepsy. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(7):1560-71.
29. Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2001;15(5):339-50.
30. Errington AC, Stöhr T, Lees G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant arugs. Curr Top Medic Chem. 2005;5:15-30.
31. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9(1):105-15.

10 Oxcarbazepina

Grandes diferencias después de una pequeña alteración molecular

Marilisa Mantovani Guerreiro

Profesora Titular de Neurología Infantil del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Profesor Titular de Neurología del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Oxcarbazepina (OXC) (10,11-di-hidro-10-oxo-carbamazepina) es un cetoanálogo de carbamazepina (CBZ) siendo químicamente semejante a ésta, pero con un camino metabólico diferente (Figura 1). La OXC es un pro-fármaco rápidamente metabolizado al derivado mono-hidróxido (DMH), el cual es su metabolito activo. Por ser una sustancia lipofílica, DMH es ampliamente distribuido en el organismo, traspasando fácilmente la barrera hematoencefálica.

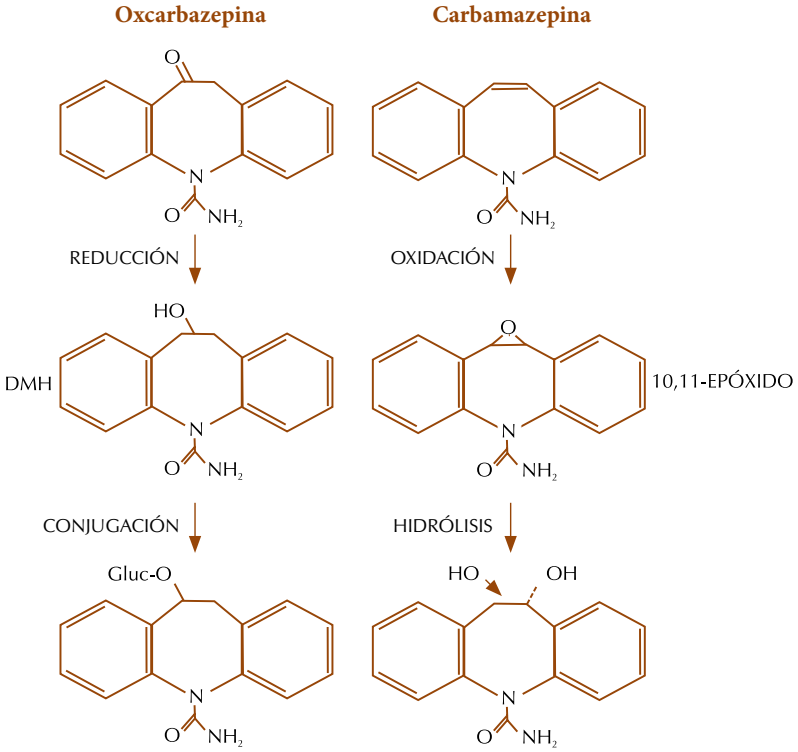


Figura 1. Metabolismo de oxcarbazepina y carbamazepina.

Mecanismos de acción

CBZ y OXC (y sus metabolitos activos, epóxido-CPZ y DMH) comparten muchos mecanismos de acción con otros fármacos antiepilépticos (FAEs).

La actividad farmacológica de OXC es primariamente ejercida por el metabolito DMH.

En laboratorio, la OXC evidencia eficacia contra las crisis inducidas por electrochoque, pero con una respuesta relativamente pobre a crisis inducidas por estricnina y picrotina. La OXC tiene un efecto semejante a la CBZ contra las crisis inducidas por Pentilentetrazol.

Su mecanismo de acción es probablemente semejante a la CBZ y fenitoína (PHT). No se ha demostrado acción sobre los neurotransmisores o en receptores. Las propiedades antiepilépticas de la OXC y de su metabolito DMH probablemente se basen en el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente, resultando en la estabilización de membranas neurales hiperexcitadas, inhibición de descargas neuronales repetitivas y disminución de la propagación de impulsos sinápticos. Además, induce de la conductancia de potasio y modulación de canales de calcio, activados por aumento de voltaje, pudiendo contribuir al efecto antiepiléptico[1](-Tabla I). Las diferencias sutiles de los mecanismos de acción de la CBZ y de la OXC, por ejemplo, es que el DMH bloquea los canales de calcio tipo N, en cuanto que la CBZ, actúa sobre los canales tipo L[2].

Tabla 1. Mecanismos de acción de la OXC[3]

- Bloquea los canales de Na^+ voltaje dependiente.
- Inhibe las corrientes de Ca^{++} activados por voltaje.
- Antagoniza la actividad inducida por canales de K^+.

Farmacocinética

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que OXC presenta un bajo potencial de interacción con otros fármacos. Los resultados mostraron que OXC y DMH tienen poca o nula capacidad de actuar sobre enzimas citocromo P-450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11), con excepción de la enzima CYP2C19. Así, las interacciones pueden ocurrir cuando dosis elevadas de OXC son coadministradas con FAEs metabolizados por la CYP2C19, como el fenobarbital (PB) y la PHT aumentando sus niveles, ya que ejerce efecto inhibitorio sobre el CYP2C19. Además de esto, OXC y DMH inducen un subgrupo de la familia del citocromo P-450 3A (CYP3A4 y CYP3A5) responsables de la metabolización del antagonista de calcio di-hidroxipiridina y de anticonceptivos orales.

Más del 96% de DMH es excretado renalmente, habiendo, por tanto, poca utilización del sistema microsomal hepático P-450. Esto hace que la OXC no produzca inducción de otros medicamentos como anticoagulantes, inmunosupresores, antibióticos, gastroprotectores, analgésicos, antidepresivos y vasodilatadores. Substancias endógenas como hormonas sexuales y tiroideas, que tienen sus niveles afectados por los FAEs inductores, no son afectadas por la utilización de OXC.

Por otro lado, el DMH induce la metabolización de estrógenos y progestágenos, componentes de los anticonceptivos orales (ACO), lo que implica utilizar ACO con dosis mayores de estrógenos (mínimo de 50 µg), al igual que en mujeres que utilizan FAEs convencionales. Como el DMH es excretado renalmente, no hay formación de epóxido, el cual es el responsable de algunos de los efectos adversos de la CBZ.

La farmacocinética es favorable (Tabla 2). La absorción de OXC es rápida y casi completa (95%), no existe gran interferencia con la alimentación. El DMH presenta una cinética linear, lo que facilita su manejo clínico. La unión a proteínas es cercana al 40%, al contrario de la CBZ, que presenta una unión proteica del orden de 70% a 90%. Como ya se ha comentado, presenta un bajo perfil de interacción medicamentosa. La vida media de eliminación plasmática oscila en torno de 8 a 10 horas y parece mantenerse estable durante el uso permanente del fármaco. En tratamientos

crónicos, hay evidencias de que el DMH puede presentar una vida media de hasta 20 horas, con fluctuaciones leves plasmáticas, permitiendo la recomendación de administrar dos veces al día.

Tabla 2. Farmacocinética de oxcarbazepina[3]

• Absorción	1 a 2 horas
• Unión a proteínas proteicas	40%
• Vida media del compuesto activo	de 10 a 12 horas
• Inducción enzimática	escasa
• Eliminación	cinética de primer orden

Eficacia

La eficacia de OXC fue comprobada por innumerables estudios tanto en politerapia como en monoterapia, además de ensayos clínicos prequirúrgicos (Tabla 3).

Tabla 3. Ensayos clínicos multicéntricos[3]

Monoterapia	**Conclusión**
OXC x placebo (dos estudios)	OXC más eficaz que placebo
OXC x CBZ	OXC = CBZ
OXC 2.400 mg/d x OXC 300 mg/d	2.400 mg más eficaces que 300 mg
OXC x PHT (adultos)	OXC mejor tolerada que PHT
OXC x PHT (niños y adolescentes)	OXC mejor tolerada que PHT
OXC x CBZ	OXC mejor tolerada que CBZ
OXC x VPA	OXC = VPA
Politerapia (dos estudios)	
FAE + OXC x FAE + placebo	OXC más eficaz que placebo

CBZ: carbamazepina; FAE: fármaco antiepiléptico; PHT: fenitoína; OXC: oxcarbazepina; VPA: valproato de sodio.

Monoterapia

La mayoría de los estudios muestran que OXC es eficaz en monoterapia para pacientes con crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. La eficacia es semejante a la de CBZ, pero presenta mejor perfil de tolerabilidad [4].

Varios ensayos multicéntricos fueron realizados para demostrar la eficacia de OXC en monoterapia. El primer estudio controlado con placebo fue realizado en 102 pacientes (11 a 62 años) con crisis refractarias que habían sido evaluados para cirugía de epilepsia. Los pacientes estaban sin FAEs y tenían de dos a diez crisis parciales 48 hrs antes de la randomización. Inicialmente, la dosis fue titulada a 1.500 mg/día (día 1) y 2.400 mg/día después. La eficacia fue estadísticamente significativa en favor de la OXC en relación al placebo. La primera medida para evaluar la eficacia fue el tiempo para salir del estudio. La segunda medida de eficacia fue el porcentaje de pacientes en cada subgrupo. Así, 13 pacientes (25%) del grupo de OXC quedaron libres de crisis en comparación con un (2%) del grupo placebo.

Un segundo ensayo controlado con placebo fue realizado en 67 pacientes libres de tratamiento (8 a 69 años) con epilepsia recién diagnosticada y crisis focales. La medida de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera crisis y también la frecuencia de las crisis focales en los 28 días de duración del estudio. Ambos fueron significativos a favor de OXC.

Otro ensayo en monoterapia fue conducido en 143 pacientes con crisis refractarias (12 a 65 años) que recibieron monoterapia con CBZ en dosis estables de 800 a 1.600 mg/día. Después, los pacientes fueron cambiados a 2.400 mg/día de OXC y mantenidos por 56 días. Estos fueron randomizados a 300 mg o 2.400 mg/día de OXC. La medida de efectividad (tiempo para alcanzar los criterios de salida) fue significativa a favor del grupo de pacientes con dosis de OXC de 2.400 mg/día. Otro estudio de substitución fue conducido en 87 pacientes con crisis refractarias (11 a 66 años) que ingerían uno o dos FAEs, randomizados para una de las dos dosis de OXC y convertidos a esos esquemas terapéuticos en 6 semanas, de modo doble

ciego. La medida de eficacia (porcentaje de pacientes que obedecieron a los criterios de salida) fue significativamente menor para el grupo de pacientes con OXC 2.400 mg/día (14/34; 41,2%) que los con OXC 300 mg/día (42/45; 93,3%). La segunda variable de eficacia (tiempo para salir) también fue a favor del grupo o de OXC 2.400 mg/día.

Además de estos cuatro, otros ensayos controlados y doble ciegos comparan OXC con FAEs tradicionales: VPA[5] y PHT en adultos[6], niños y adolescentes[7] con epilepsias recién diagnosticadas, también de CBZ en adultos recién diagnosticados o no tratados. OXC mostró eficacia semejante a estos agentes de primera línea con mejor tolerabilidad y mayor permanencia en el estudio que con PHT.

Politerapia

La eficacia de OXC en terapia adjunta para crisis focales fue establecida en dos ensayos multicéntricos, randomizados, doble ciegos y controlados con placebo: uno con 692 pacientes (15 a 66 años) y otro con 264 pacientes (3 a 17 años). Los sujetos estaban bajo tratamiento de 2 o 3 FAEs, además de OXC o placebo. En ambos ensayos, los pacientes estaban con dosis estables y óptimas de sus FAEs por ocho semanas durante la fase basal, debiendo tener por lo menos ocho crisis parciales (mínimo de 1 a 4 por mes), incluyendo crisis simples, complejas y focales que evolucionaban a crisis secundariamente generalizadas. Los pacientes recibieron, inicialmente, OXC en dosis de 8 a 10 mg/kg (600 mg/día en adultos) con incrementos cada 2 semanas hasta llegar a la dosis deseada o aparición de intolerabilidad. Los sujetos luego entraban en un período de mantención por 16 a 28 semanas. En el ensayo de adultos, los pacientes recibieron dosis fijas de 600, 1.200 e 2.400 mg/día. En el pediátrico, los pacientes recibieron dosis de mantención de 30 a 46 mg/kg/día. El porcentaje de cambio en la frecuencia de crisis focales en 28 días, en fase de doble ciego, fue comparada con la fase basal, mostrándose a favor de OXC en ambos estudios.

De modo general, por lo tanto, la OXC presenta eficacia semejante a la CBZ, pero tiende a ser mejor tolerada. Su utilidad es mayor en el tratamiento de crisis focales y secundariamente generalizadas.

Tolerabilidad

Los principales eventos adversos asociados a OXC se relacionan a efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), síntomas gastrointestinales y reacciones idiosincráticas[4-6]. Los efectos adversos más comunes son: somnolencia, cefalea, mareo, diplopia, fatiga, náuseas, vómitos, ataxia, alteración visual, dolor abdominal, temblor, dispepsia, alteración de la marcha y *rash* cutáneo. (Figura 2).

En monoterapia, la OXC fue comparada a CBZ y los resultados confirmaron que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos en términos de eficacia, habiendo, en algunos trabajos, diferencia a favor de OXC en cuanto a mejor tolerabilidad.

Comparaciones con PHT permitieron llegar a conclusiones semejantes, esto es que no hubo diferencia en la eficacia entre ambos fármacos al ser comparados, pero la OXC mostró ser superior a la PHT, causando menor número de efectos adversos. Tales efectos fueron observados tanto en adultos como en niños y adolescentes[6,7]. Un estudio comparativo con VPA no evidenció diferencia significativa en eficacia ni tolerabilidad[5].

Efectos sistémicos son raros, solo hiponatremia (sodio sérico menor que 135 mEq/l, siendo clínicamente importante cuando se encuentra inferior a 125 mEq/l). Es sabido que la hiponatremia es edad y dosis dependiente, ocurriendo más en pacientes ancianos y en pacientes con dosis elevadas, raramente requiriendo, por lo mismo, la suspensión del tratamiento[8]. La titulación rápida también parece favorecer la hiponatremia. Síntomas agudos de hiponatremia incluyen cefalea, náuseas, vómitos, temblores, delirio, crisis y postura de descerebración, en tanto que los síntomas crónicos incluyen anorexia, calambres, alteraciones del comportamiento y de la marcha, estupor, náuseas y vómitos[3].

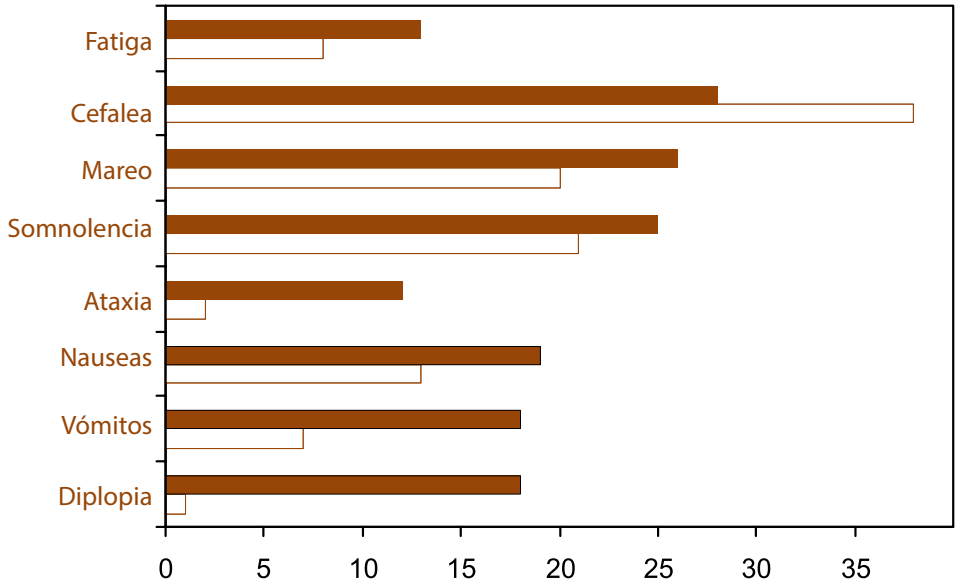


Figura 2. Oxcarbazepina: efectos adversos. Politerapia: columnas oscuras; monoterapia: columnas claras.

No se ha descrito este efecto adverso en niños ni adolescentes. La hiponatremia no tiene relación con un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Posibles mecanismos de este fenómeno incluyen un efecto directo de la OXC sobre los túbulos colectores renales y aumento de su respuesta a la hormona antidiurética circulante. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad pueden ocurrir también en menor número de casos cuando se compara OXC con CBZ. Alrededor del 75% de los pacientes que presenta reacciones de hipersensibilidad a CBZ no la manifiestan con OXC[9].

Otros potenciales efectos adversos

A pesar de que los ensayos clínicos no se relacionan, algunos autores han observado pacientes con ganancia de peso, que revierte con la suspensión del fármaco. OXC en monoterapia o en combinación no tienen efecto sobre la presión arterial ni sobre el electrocardiograma (ECG)[3]. El efecto teratogénico de la OXC es desconocido. Malformaciones menores en hijos de madres con epilepsia se han asociado al uso de OXC[10].

OXC no parece afectar la cognición en voluntarios sanos ni en adultos con epilepsia recién diagnosticada.

Tanto la OXC como la CBZ pueden agravar crisis epilépticas en niños[11].

Uso clínico

OXC está indicada para uso en monoterapia o en asociación con el tratamiento de epilepsias focales y tónico-clónico generalizadas en adultos y niños entre 4 y 16 años. Además, como tratamiento asociado en niños de 2 a 16 años. OXC está disponible en tabletas de 300 mg y 600 mg para administración oral. OXC también se encuentra en suspensión oral de 300 mg/5 ml (60 mg/ml)[3], pudiendo ser ingerida con los alimentos. En el 2013, una formulación de liberación lenta fue lanzada en los Estados Unidos.

En adultos, monoterapia con OXC puede ser iniciada con dosis de 300 a 600 mg/día. Aumen-

tos en intervalos semanales son aconsejables, dado que el inicio gradual minimiza los efectos adversos. En casos de crisis frecuentes, el intervalo puede ser acortado cada 2 días. La dosis recomendada en monoterapia es de 600 a 1.200 mg/día, dividida en dos tomas. La dosis de OXC varía de 600 a 3.000 mg/día. Puede iniciarse como tratamiento asociado con 600 mg/día, administrado en dos tomas. Las dosis recomendadas en asociación son 1.200 mg o más, si es necesario. En ensayos controlados, la mayoría de los pacientes no toleró dosis por sobre los 2.400 mg/dia[3].

En niños, el tratamiento debiese ser iniciado en dosis de 8 a 10 mg/kg, generalmente no excediendo los 600 mg/día, siendo la dosis diaria dividida en dos tomas. La dosis de mantención debe ser entre 30 y 50 mg/kg/día, dependiente del peso del paciente (900 mg/día para 20 a 29 kg; 1.200 mg/día para 29,1 a 39 kg; 1.800 mg/día para más de 39 kg). Para pacientes con menos de 20 kg, se puede considerar una dosis inicial de 16 a 20 mg/kg. La dosis máxima de mantención debe ser alcanzada en dos a cuatro semanas y no debe exceder los 60 mg/kg/día en dos tomas al día.

Monitorización sérica de OXC es considerada de pequeño o nulo valor, por la farmacocinética lineal del fármaco.En casos específicos, la concentración plasmática se asocia a eficacia terapéutica entre 5 a 50 mg/l[1].

En general, no es necesario monitorizar el sodio sérico en pacientes asintomáticos a menos que tengan riesgos especiales como aquellos que utilizan dosis elevadas o diuréticos y en ancianos. OXC no es un FAE de primera elección en pacientes ancianos[12]. De acuerdo con la revisión basada en la evidencia de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), para el tratamiento inicial de las crisis focales recién diagnosticadas en niños, la OXC es considerada como el fármaco más eficaz y efectivo cuando se compara con los otros[13].

Las ventajas y desventajas de la OXC se listan en la tabla 4.

Tabla 4. Oxcarbazepina

Ventajas	Desventajas
• Muy eficaz	Hiponatremia
• Toxicidad limitada	Costo
• Escalamiento rápido de dosis	
• Puede ser tolerada por pacientes que tuvieron hipersensibilidad a la CBZ	
• Sin inducción enzimática*, inclusive autoinducción	

* Excepto si se usa anticonceptivos orales.

Referencias bibliográficas

1. Gram L. Oxcarbazepine. In: Engel JJr, Pedley TA (eds.). Epilepsy: a comprehensive textbook. Filadélfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1541-6.
2. McLean MJ. Oxcarbazepine. Mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 451-8.
3. Novartis Pharmaceutical Corporation. Tegretol (carbamazepine) prescription information [online]. 2013. Disponível em: http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf. Acesso em: 22 Jan 2014.
4. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. Epilepsy Res. 1989;3:70-6.
5. Christie W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res. 1997;26(3):451-60.
6. Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Res. 1997;27:195-204.

7. Guerreiro M, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Res. 1997;27:205-13.
8. Fisher R. Newer antiepileptic drugs. In: Wyllie E (ed.). The treatment of epilepsy: principles and practice. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 920-30.
9. Guerreiro MM, Guerreiro CAM. Novas drogas antiepilépticas. In: Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. São Paulo: Lemos, 1998. p. 747-61.
10. Pennell PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. Epilepsy Curr. 2005;5(2):45-51.
11. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. Epilepsia. 2007;48(11):2116-20.
12. Krämer G. Oxcarbazepine: adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 479-86.
13. Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013. 54(3):551-63.

Parte 4

Los fármacos antiepilépticos con nuevas estructuras moleculares

11. Lamotrigina. La acción prolongada de un bloqueador de los canales de sodio
Maria Luiza G. de Manreza

12. Vigabatrina. Potenciación gabaérgica mediante la inhibición enzimática irreversible
Patricia Saidón
Silvia Kochen
José Luiz Dias Gherpelli

13. Topiramato. Múltiples mecanismos de acción de un derivado sulfamato
Maria Luiza G. de Manreza

14. Gabapentina. Una molécula no metabolizada
Guilca Contreras-Caicedo

15. Pregabalina. Sucedáneo de la gabapentina con mayor eficacia en crisis parciales
Valentín Sainz Costa

16. Lacosamida. Un bloqueador de canales de sodio con perfil farmacocinético próximo a lo ideal
Luis Carlos Mayor

17. Levetiracetam. Fármaco de amplio espectro y alta seguridad
Loreto Ríos-Pohl

11

Lamotrigina
La acción prolongada de un bloqueador de los canales de sodio

Maria Luiza G. de Manreza

Asistente Doctora de la División de Neurología Clínica de la Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Introducción

Por mucho tiempo se creyó que el uso crónico de fenitoina (PHT), fenobarbital (PB) y primidona (PRM) determinaban alteraciones en el metabolismo del folato, pudiendo causar anemia megaloblástica. Reynolds et al.[1] proponen la hipótesis de que la acción de estos fármacos antiepilépticos (FAEs) se debía a sus propiedades antifolato, sustentadas en su momento por el descubrimiento, en estudios animales, que el folato era una sustancia convulsivante. La lamotrigina (LTG) fue sintetizada en 1970 mientras se investigaban las propiedades anticonvulsivantes de los inhibidores del folato. Fue probada clínicamente en Estados Unidos en 1985 y aprobada en 1994[2,3].

Estructura química

La LTG (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil) -1,2,4-triazina) (Figura 1) es un derivado de triazina, no relacionado químicamente con los FAEs existentes[3].

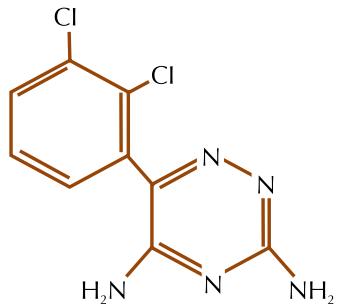


Figura 1. Estructura molecular de la lamotrigina.

Mecanismos de acción

Estudios animales muestran que la LTG: a) previene crisis epilépticas desencadenadas por *electroshock* máximo e inducidas por el pentilentetrazol, con una potencia similar a la de la carbamazepina (CBZ) y de la PHT, lo que sugiere una eficacia tanto en crisis primarias como secundariamente generalizadas. b) Eficacia sobre las descargas electroencefalográficas inducidas eléctricamente, mostrando acción tanto en crisis parciales simples como en complejas. c) En el modelo *kindling,* que es un modelo de crisis parciales complejas, también evidencia una reducción significativa en el numero de respuestas. d) En modelos experimentales de crisis de ausencia, se ha observado una respuesta variable, mostrándose eficaz en algunos e ineficaz en otros[2,3].

De estos estudios se extrapola que la LTG tiene un amplio espectro, lo que lleva a suponer que tiene múltiples mecanismos de acción. Se sabe que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando la membrana presináptica, bloqueando las descargas repetitivas y previniendo la liberación de aminoácidos excitatorios, particularmente aspartato y glutamato[2]. Se cree que su acción sobre los canales de sodio es ligeramente diferente de la observada con la PHT y CBZ. En el modelo inducido por veratrina, la PHT inhibe igualmente la liberación de glutamato y GABA mientras que la LTG es dos veces más eficaz en el bloqueo de la liberación de glutamato.

También se ha hecho referencia a que la LTG requiere de una despolarización prolongada para inhibir las corrientes de sodio. En respuesta a la despolarización de membrana, los canales de sodio son inactivados en dos fases: una rápida y otra lenta. La LTG facilitaría selectivamente la inactivación rápida de los canales de sodio, inhibiendo específicamente la región Nav1.4 de Na + y modifica la cinética de estado inactivo[4].

Otros mecanismos han sido sugeridos además de estos. Es posible que la LTG tenga alguna acción sobre los receptores NMDA. Para explicar su acción sobre las crisis de ausencia, ha sido propuesta su acción sobre los canales de calcio, o, por analogía a los efectos GABAérgicos de las benzodiacepinas, la LTG tendría una acción selectiva regional en el bloqueo de los canales de sodio, con el fin de actuar también en neuronas del sistema tálamo-cortical.

Farmacocinética

La LTG se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente 98% en voluntarios sanos. La presencia de alimentos en el estómago no afecta considerablemente su absorción[2,3].

Alcanza su concentración pico en relativamente poco tiempo, de 1 a 3h después de la ingestión, y este tiempo no se ve afectado por la dosis entre 50 - 400mg, habiendo una respuesta lineal entre la dosis y la concentración. La LTG tiene un segundo pico plasmático de absorción, probablemente debido a la absorción intestinal.

La LTG de liberación prolongada tiene un recubrimiento que lleva a la disolución entérica y un pequeño poro que determina la liberación gradual del fármaco en 12 a 15 horas. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con epilepsia muestran que el uso de una dosis de LTG de liberación prolongada es bioequivalente a dos dosis de liberación inmediata LTG[5].

En el plasma, su unión a proteínas es de un 50% y el volumen de distribución de 0,9 a 1,3 l/kg.

La molécula no se metaboliza por el sistema P450 microsomal hepático. Se metaboliza por glucuronidación, mientras que sólo una pequeña fracción se metaboliza por oxidación y metilación[2,3]. Por lo tanto, LTG no determina la inducción o inhibición enzimática, con sólo una pequeña auto-inducción sin importancia clínica, al inicio del tratamiento. No tiene metabolitos activos. Su principal metabolito es el 2-N-glucurónido, un conjugado inactivo que se excreta por los riñones. Sólo una pequeña fracción de LTG, alrededor del 5%, se excreta sin cambios en la orina.

Las enfermedades hepáticas, dependiendo de la gravedad, pueden influir en la farmacocinética de LTG determinando la necesidad de reducción de dosis de 50 a 70%. Por otro lado, la enfermedad renal crónica no determina cambios significativos en el aclaramiento de LTG.

La vida media de LTG es 24-41 horas, siendo en monoterapia de 29h; 15h cuando se asocia a fármacos inductores del metabolismo hepático, y 60h cuando se combina con inhibidores.

La LTG en niños tiene vida media un poco más corta. Por otra parte, estudios recientes sugieren que los niños pequeños (18 meses a 5 años) eliminan la LTG más rápido que niños mayores (5-10 años). La tasa de absorción después de la ingestión oral parece similar a la de adultos. Estos datos muestran que, desde un punto de vista práctico, los niños necesitan recibir un mayor número de administraciones al día.

En las mujeres embarazadas se observa un aumento del aclaramiento de LTG en aproximadamente un 50%, el cual se invierte inmediatamente después del parto[6]. Por lo tanto su nivel plasmático debe monitorizarse antes y después del embarazo.

También en las mujeres se ha observado que el aclaramiento de LTG varía con la edad en función del nivel hormonal. Los estudios sugieren que

puede haber una caída transitoria en la depuración de la LTG en la perimenopausia o después de la menopausia temprana, posiblemente relacionada con la disminución en los niveles de estrógeno[7]. Por otro lado, en las mujeres mayores de 55 años, después de la menopausia, hay un aumento en el aclaramiento de LTG, a pesar de los bajos niveles de estrógeno y progesterona. Se cree que esto podría explicarse, al menos en parte, por el incremento en el uso de la terapia de reemplazo hormonal, pero seguramente otros mecanismos desconocidos deben estar implicados. De todos modos, teniendo en cuenta estas observaciones, las mujeres que toman LTG pueden necesitar ajustar la dosis para evitar efectos adversos en el período de la perimenopausia, así como el agravamiento de las crisis en la posmenopausia[8].

En los adultos mayores, el aclaramiento de LTG es menor hasta en un 37%, observando un aumento en la concentración máxima y la vida media. Esto significa que en este grupo etario se pueden usar dosis más bajas para obtener la concentración equivalente a la de adultos más jóvenes[2,3].

Estudios sugieren que la LTG atraviesa la placenta[9] rápida y fácilmente y también está presente en la leche materna con niveles clínicamente significativos[10].

Interacción con otros medicamentos

Por sus características farmacocinéticas, tales como la unión baja en proteínas y su metabolismo en ausencia del sistema enzimático P450, y, por tanto, no inducir o inhibir el metabolismo de las enzimas hepáticas, la LTG tiene pocas interacciones con otros medicamentos.

Interacción con otros fármacos antiepilépticos

La LTG no altera significativamente los niveles de otros fármacos antiepilépticos. Sólo se ha reportado una ligera reducción (25%) de los niveles de valproato (VPA) dos semanas después de la introducción de la LTG. Se especula también la posibilidad de que puede aumentar los niveles de CBZ epóxido, ya que se sabe que no aumenta los niveles de CBZ y síntomas de toxicidad, tales como dolor de cabeza, náuseas, mareos, diplopía y ataxia. Estos se observan a menudo con la introducción de LTG en pacientes con uso de CBZ, desapareciendo con la reducción de la dosis. Efectos similares se observan en relación a la oxcarbazepina[2,3].

Por otro lado, otros FAEs influyen en gran medida el metabolismo de LTG. Fármacos inductores enzimáticos reducen su vida media en aproximadamente 50%. Este efecto debe recordarse tanto en la introducción como en la retirada de fármacos inductores en politerapia con LTG. Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de los niveles séricos de LTG al retirar el inductor asociado. Anderson et al.[11] observaron que este aumento es más importante cuando el agente inductor se ha eliminado completamente y no durante la reducción de la dosis.

Los FAEs inhibidores enzimáticos, a su vez, aumentan la vida media de la LTG. El VPA prolonga la vida media de la LTG, probablemente por inhibir la glucuronidación hepática, que es su principal vía de eliminación. Los estudios muestran que la inhibición máxima de aclaramiento de LTG por el VPA es de alrededor de 65% y que esta inhibición se inicia con dosis bajas de VPA (125 a 250mg/día) con un máximo efecto inhibidor que se produce en una dosis de 500mg/día VPA[12]. En la práctica se observa, debido a estas interacciones, la aparición de efectos adversos en politerapia. La aparición de temblor pronunciado en pacientes que reciben VPA y LTG se ha atribuido a la interacción farmacocinética entre estos dos fármacos. Esta interacción es difícil de entender, ya que en teoría la LTG reduce los niveles de VPA. Los estudios clínicos de pacientes con temblor, al utilizar LTG y VPA son contradictorios: algunos reportan que el paciente estaba tomando altas do-

sis de LTG y la desaparición del temblor se produjo a medida que se disminuyó la dosis, mientras que otros informan mejoría con disminución dosis de VPA. Del mismo modo, Burneo et al. [13] observaron signos de neurotoxicidad en forma de crisis de ausencia en tres adultos en tratamiento con LTG asociado a VPA inicialmente por vía intravenosa y luego por vía oral. Los autores fueron capaces de demostrar que en esta ocasión el nivel de LTG fue significativamente alto en comparación con el inicial.

Con otros medicamentos

La LTG prácticamente no interfiere con otros fármacos. Por lo tanto, no disminuye los niveles de hormonas como de los anticonceptivos orales u otros compuestos liposolubles como la warfarina[2,3]. La LTG fue recomendada por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido como el ideal para las niñas en edad fértil por no reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y no causar trastornos menstruales o el aumento de peso[14]. Como consecuencia, se produjo un aumento proporcional de la prescripción de LTG en las adolescentes[15].

Pero si la LTG no modifica los medicamentos asociados, estos aumentan la depuración de LTG hasta en un 80%, tanto fármacos inductores como inhibidores de la enzima[16]. El acetaminofeno, por un mecanismo desconocido, parece acelerar el metabolismo de la LTG. Los anticonceptivos hormonales también alteran la concentración de LTG. En la revisión de la literatura, Gaffield et al.[17] observaron que la concentración LTG disminuyó de 30 a 80% en asociación con los anticonceptivos hormonales combinados, determinando en algunas pacientes, la reaparición de crisis antes controladas, así como efectos adversos al suspender el anticonceptivo. Por otra parte, Reimers et al.[18], comparando las concentraciones de LTG en mujeres que toman anticonceptivos no hormonales con aquellas tomando anticonceptivos con etinil-estradiol y progestina, concluyeron que el componente etinil-estradiol de los anticonceptivos orales es el que interactúa con la LTG. En este estudio, los anticonceptivos que sólo contienen progestina no alteraron las concentraciones de LTG. De todos modos, en los pacientes que toman LTG y anticonceptivos hormonales, se debe evaluar su nivel sérico.

Con otras terapias

Las interacciones de los FAEs con los tratamientos dietéticos se mantienen relativamente sin explorar. En el modelo de electrochoque máximo, la acetona, molécula cetónica con propiedades anticonvulsivantes que está incrementada durante la administración de la dieta cetogénica, potencia los efectos beneficiosos de VPA, CBZ, PB y LTG[19].

Uso clínico

La investigación clínica realizada por diferentes autores entre 1986 y 1991, mostró que la LTG reduce las descargas interictales en pacientes con epilepsia refractaria, limita la fotosensibilidad en pacientes fotosensibles y disminuye la frecuencia de complejos punta-onda en pacientes con crisis de ausencia. Desde entonces surgieron varios estudios de la LTG como fármaco auxiliar en los distintos tipos de convulsiones en la epilepsia refractaria. McKee y Brodie[3] revisaron diez de estas publicaciones. En nueve de ellas, la LTG actuó efectivamente, reduciendo la frecuencia de las convulsiones entre un 17 a 59% de los pacientes en comparación con el grupo placebo. El único estudio en el que la LTG no fue estadísticamente eficaz se realizó en pacientes institucionalizados con epilepsia severa.

Se entiende, por lo tanto, el incremento en la utilización de LTG. Comparando la prescripción de los FAEs por primera vez en 2000 y 2001 con las de 2009 y 2010, se observó una disminución en la proporción de CBZ y PHT y un aumento signi-

ficativo en la proporción de LTG y levetiracetam prescritos. Pickrell et al.[20] creen que el aumento del uso de LTG refleja su eficacia, similar con una mejor tolerabilidad en comparación con CBZ en pacientes con crisis focales.

La LTG está aprobada como terapia adjunta en pacientes mayores de dos años para las crisis focales, convulsiones tónico-clónico primariamente generalizadas y crisis generalizadas del síndrome de Lennox-Gastaut. Además, se aprobó para su conversión a monoterapia en adultos mayores de 16 años de edad con crisis focales refractarias a CBZ, PHT, PRM o VPA. En la práctica, la LTG se utiliza en otros tipos de convulsiones y epilepsia en monoterapia de inicio temprano.

Tipos de crisis

La LTG tiene un amplio espectro de acción, actuando en crisis focales y generalizadas[2,3,21].

Se observó su acción en las crisis focales en estudios como terapia adjunta, en un total de 457 pacientes con epilepsia focal de difícil control, con una reducción en la frecuencia de crisis de 50% o más, en más de una cuarta parte de ellos, especialmente en las dosis más altas[22,23]. Estos estudios también muestran que la eficacia de la LTG es similar a la CBZ, VPA y PHT[22-24]. En un estudio prospectivo en epilepsias focales recién diagnosticadas, SANAD, la LTG en monoterapia demostró ser tan eficaz como CBZ y mejor tolerada que TPM[25]. En la revisión bibliográfica para identificar la eficacia a largo plazo de los fármacos antiepilépticos en monoterapia inicial para pacientes con epilepsia recién diagnosticada o tratada, Glauser et al.[26] encontraron que para las convulsiones focales en los adultos, los estudios analizados permitieron clasificar la LTG como nivel C, que significa "posiblemente eficaz o eficaz en monoterapia".

Varios autores han descrito la eficacia de la LTG en crisis generalizadas, especialmente en las TCG, pero también en los episodios de ausencia típicos, atípicos y en crisis atónicas[2,3,21]. En las crisis mioclónicas, aunque hay referencias acerca de la eficacia de LTG en mioclonías asociadas con la epilepsia mioclónica-atónica, la epilepsia mioclónica juvenil y la ausencia mioclónica, se ha observado que la LTG no puede controlar o, incluso puede empeorar, las crisis mioclónicas[27-30]. En el estudio SANAD para el tratamiento de convulsiones generalizadas recién diagnosticadas o no clasificadas, VPA fue mejor que LTG, sobre todo en las formas idiopáticas generalizadas con remisión a los 12 meses, aunque no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la aparición de la primera crisis[25]. Algunos autores consideran que LTG es el medicamento de elección para niñas con epilepsia mioclónica juvenil debido a los eventos adversos de VPA en las mujeres[31]. En la revisión de Glauser et al.[26] respecto a la eficacia de los FAEs en epilepsia de inicio reciente en adultos caracterizada por crisis generalizadas, los autores observaron que los estudios analizados permitieron clasificar la LTG como nivel D, es decir, "efectiva o potencialmente eficaz por sí sola".

Infancia

En los niños, aunque el número de publicaciones es menor, se cree que la LTG tiene una eficacia similar a la observada en los adultos.

Los estudios demuestran que alrededor del 30% de los niños con crisis focales y 24 a 53% de los con crisis generalizadas, presentan reducción en la frecuencia de crisis de 50% o más[32]. También se han referido a su acción en las crisis de ausencia, atónicas y espasmos epilépticos[32]. En la revisión de la literatura sobre la eficacia/efectividad de los antiepilépticos en el tratamiento de las crisis de inicio focal en niños, Arya y Glauser[33] encontraron que la monoterapia con LTG tiene, en el mejor de los casos, evidencia Clase III, mientras que como tratamiento auxiliar tiene evidencia clase I. En cuanto al tratamiento inicial de crisis TCG en la infancia, Glauser et al.[26] no

encontraron evidencia que determine el grado de eficacia de la LTG en este grupo etario.

En cuanto a los síndromes epilépticos, se observa que la LTG es más comúnmente utilizado como una segunda opción o como adición del fármaco en formas refractarias.

En el síndrome de epilepsia ausencia de la infancia, Glauser et al.[34], en un estudio multicéntrico estadounidense, encontró que en niños con epilepsia ausencia de inicio reciente, la LTG fue menos efectiva que el VPA y que etosuximida (ESM).

En el Síndrome de West, se observa la reducción en la frecuencia de crisis de 50% en el 30% de los niños. Cianchetti et al.[35] observaron en tres niños con síndrome de West sintomático una eficacia rápida con dosis más bajas de LTG (desde 0,15 hasta 0,50 mg/kg/día) y llegaron a la conclusión de que este medicamento debe ser considerado como una segunda o tercera opción en el tratamiento del Síndrome West, el cual debe iniciarse con dosis bajas de medicación.

En el síndrome de Lennox-Gastaut, la LTG es bien tolerada, lo que mejora la calidad de vida y reducción de la frecuencia de las crisis, sobre todo en las tónicas, atónicas y TCG[36].

En la epilepsia mioclónica-atónica (síndrome Doose), la LTG sería útil en algunos subgrupos de inicio más tardío, pero podría empeorar a los de aparición temprana[37]. Más recientemente, se ha sugerido que la LTG puede ser una terapia auxiliar alternativa en estos niños[38].

En la epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet), la LTG está contraindicada por determinar no sólo el empeoramiento de las crisis mioclónicas, sino también de las crisis convulsivas[29,30].

En el síndrome de Landau-Kleffner, Buchanan[39] reportó una mejoría de las crisis de ausencia en hasta el 70% en un niño de cuatro años de edad en el que se utilizó LTG en monoterapia en una dosis de 3,5 mg/kg/día.

En personas mayores

Los estudios demuestran que la lamotrigina es eficaz y bien tolerada en pacientes con epilepsia de 65 años y más[40]. En la revisión de Glauser et al.[26] respecto a la eficacia de los antiepilépticos en la epilepsia con crisis focales de inicio en los ancianos, la LTG presentó un nivel A. Sin embargo, según Jankovic et al.[41], esta no se debe prescribir a pacientes ancianos con alteraciones cardiacas o antecedentes de arritmia ventricular. Debe recordarse también, que el aclaramiento de LTG puede aumentar por otras drogas con la consiguiente reducción de sus niveles séricos.

Politerapia

La LTG se utiliza ampliamente como fármaco asociado. De este uso deriva la posibilidad de una acción sinérgica entre la LTG y vigabatrina (VGB) y entre LTG y VPA en pacientes con epilepsia refractaria y con crisis de ausencia, respectivamente.

La literatura se ha referido a los efectos beneficiosos de la combinación LTG-VPA en la epilepsia refractaria, especialmente en la infancia. Se ha visto que dosis bajas de LTG administradas a pacientes utilizando VPA son eficaces en el tratamiento de crisis de ausencia típicas. Thomé-Souza y Valente[42] evaluaron 51 pacientes de 4 a 16 años de edad (31.4% con epilepsia generalizada y 69.6% con epilepsia focal) y encontraron que la combinación fue eficaz en 39 pacientes (76,5%) en el primer año de seguimiento y 36 (70,6%) en el segundo año, con una disminución de las crisis en 22 (88,5%). Los efectos adversos incluyeron erupción cutánea, lo que llevó a su suspensión en cuatro pacientes (7,8%). Los autores también observaron que la lenta introducción de LTG minimiza los efectos adversos, mejorando la calidad de vida y la adherencia al tratamiento y que la eficacia terapéutica se mantiene con dosis más bajas de LTG, incluso después de un año de tratamiento.

En modelos experimentales de la combinación de LTG y CBZ, la oxcarbazepina determinó un control de las crisis peor de lo previsto, lo que sugiere que estos dos agentes pueden no ser clínicamente sinérgicos[43]. Sin embargo, en la práctica clínica, muchos han tenido éxito con esta combinación.

Otras indicaciones

Otras indicaciones de LTG, no como antiepiléptico, han sido investigadas. Los estudios experimentales en ratas han demostrado la posibilidad de la utilización de LTG en la isquemia cerebral focal, debido a su capacidad para inhibir los aminoácidos excitatorios que actualmente se consideran un factor importante en el mecanismo de daño celular en esta patología.

La LTG ha sido evaluada también para el tratamiento del trastorno bipolar, abuso de cocaína, neuralgia del trigémino, síndrome SUNCT (ataques de dolor de cabeza unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo neuralgiforme) y analgesia postoperatoria[44].

Efectos adversos

La LTG es generalmente bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentes se relacionan con el sistema nervioso central: dolor de cabeza, náuseas y vómitos, diplopía, mareos y ataxia, siendo generalmente leves, sin necesidad de interrupción del tratamiento[2,3,45]. Muchos de estos efectos son más frecuentes en pacientes con asociación de LTG y CBZ.

El temblor es mencionado en asociación con VPA[42]. Puede ocurrir sedación, pero es menos frecuente. Los cambios de comportamiento como la agresividad, irritabilidad, agitación, confusión, alucinaciones e incluso psicosis se describen principalmente en pacientes con antecedentes o trastornos psiquiátricos en niños con discapacidad mental. Los cambios positivos en el comportamiento, tales como la mejora de la atención, la actividad y el sentido de bienestar, se mencionan más a menudo.

El *rash* cutáneo es la causa más común de interrupción del tratamiento. El mecanismo fisiopatológico es desconocido, pero se cree que tienen una base genética[46]. Uno podría especular la hipótesis de que la LTG produce metabolitos activos en la piel capaces de activar el sistema inmunológico, asociándose la hipersensibilidad con la cantidad de LTG o metabolitos activos en el tejido de la dermis[47]. En un modelo de roedor por lo menos 10% de la LTG se ha encontrado en la piel de ratones 4 horas después de una dosis intravenosa única[48]. Se cree que la asociación de VPA y LTG inhibe la glucuronidación de LTG, provocando aumento de la oxidación. Sin embargo, hasta ahora, no se ha encontrado ningún metabolito reactivo de LTG asociado con *rash* cutáneo[49].

Su frecuencia y gravedad varían de acuerdo con la edad y factores de la enfermedad. En niños (2-16 años) en politerapia, la incidencia de hospitalización grave y que implique suspensión del medicamento es de 0,8%, mientras que en adultos es de 0,3%. En los pacientes con trastorno bipolar, la incidencia es de 0,08% en monoterapia y 0,13% en politerapia.

El riesgo de *rash* cutáneo más grave parece estar relacionado con las dosis iniciales elevadas de LTG o cuando esta se titula muy rápidamente. La asociación de VPA con LTG también parece ser un factor de riesgo tanto en niños como en adultos. La intensidad es variable; puede ser leve, no requiriendo la interrupción del tratamiento, o grave, acompañado por signos y síntomas sistémicos tales como fiebre, malestar, artralgia, mialgia, linfoadenopatía, eosinofilia e, incluso, en algunos pacientes, puede ocurrir un síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, patología grave con riesgo vital.

El síndrome de Stevens-Johnson fue reportado por primera vez en 1/200 o incluso 1/50 niños,

contraindicando, según algunos, el uso de LTG en niños menores de 12 años de edad. Esta alta incidencia se registró en niños nórdicos[2,3].

El síndrome de DRESS (*Drug reaction* (o *rash*) con eosinofilia y síntomas sistémicos), se ha reportado esporádicamente con el uso de LTG. Es una reacción de hipersensibilidad a fármacos, rara y potencialmente fatal, caracterizada por erupción cutánea, fiebre, linfoadenopatía y compromiso visceral[50,51]. En este síndrome, el diagnóstico precoz es importante para el pronóstico.

Schilienger et al.[52] revisaron entre el período de 1958-1988 los casos de reacciones cutáneas a LTG, publicados o no, hallando 79 referencias. Solamente 43 con síndrome de Stevens-Johnson y 14 de necrólisis epidérmica tóxica pudieron ser analizados y comparados, no encontrando diferencias significativas. En el grupo de síndrome de Stevens-Johnson la dosis media fue de 50 mg de LTG y había asociación con VPA en un 74% de los casos, el grupo de la necrólisis epidérmica tóxica en estas cifras fueron, respectivamente, 87,5 mg y el 64%, con una edad media de inicio de 17 años en ambos grupos. Los autores también reportaron que entre los 13 casos publicados, hubo dos muertes en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica, asociado a compromiso de múltiples órganos. Además de estos, un tercero presentó compromiso solo del hígado.

En la literatura, se ha informado de falla multiorgánica y muerte en pacientes que toman LTG, pero que no pueden atribuirse directamente a este medicamento porque había otros factores tales como septicemia y estado epiléptico[53].

La re-administración de LTG es posible, después de un rash cutáneo benigno. En estos casos, hay que esperar al menos cuatro semanas desde la primera erupción y su reintroducción debe ser más lenta que la inicial[54]. Cuando la erupción ha sido más grave, no hay datos disponibles sobre la seguridad de la re-exposición.

Efectos adversos menos frecuentes con LTG incluyen: anomalías de los movimientos oculares, cambios de comportamiento, movimientos anormales tales como corea, tics, de modo similar al Síndrome de Tourette[55].

El uso de LTG durante el embarazo no está bien determinado. La LTG cruza la barrera placentaria con una concentración fetal similar a la materna[56]. La LTG es sólo un débil inhibidor del ácido fólico y no han sido reportadas malformaciones debido a su uso[56].

Es bien tolerada en niños, especialmente en relación con los trastornos cognitivos, los que son observados en menos de 1% de los niños. Los eventos adversos más comúnmente mencionados, del mismo modo que en los adultos, son: mareos, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor de cabeza[32,45].

Los efectos por sobredosis de LTG han sido evaluados en pacientes que ingirieron 1.350 a 4.000 mg del fármaco. Todos sobrevivieron sin secuelas y ninguno presentó anormalidades cardiacas. En las dosis más bajas se observó somnolencia, mareo, nistagmo y ataxia. En dosis más altas se produjo coma, de duración variable de acuerdo con la dosis. Dos pacientes tuvieron hipotermia leve[57].

Exacerbación de crisis

El empeoramiento de los síntomas de epilepsia cuando se utiliza un FAE puede ser debido a:

1 - Reacción adversa, que puede ser relacionada con la dosis o idiosincrático.

2 - Mecanismo farmacodinámico, que se refiere a la elección equivocada del FAE o a una reacción paradojal.

Aunque no sea común la exacerbación de las crisis epilépticas por intoxicación con LTG, Guerrini et al.[58] relataron la ocurrencia de un estado epiléptico mioclónico en un niño con síndrome de Lennox-Gastaut cuando la dosis de LTG se in-

crementó de 15 a 20mg/kg/día, habiendo retrocedido después de la interrupción de la medicación.

En cuanto a la elección de un FAE, se ha demostrado que la LTG empeora las crisis mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia[30]. Por lo tanto, el uso de LTG parece inapropiado para este síndrome.

Paradójicamente, la literatura reporta algunos pacientes con empeoramiento de crisis debido a la utilización de LTG. Catania et al.[59] describió el caso de una niña de 5 años con epilepsia rolándica que evidenció deterioro cognitivo y empeoramiento de las crisis focales después del uso de LTG. Trinka et al.[60] describieron tres pacientes adultos que desarrollaron estado epiléptico no convulsivo con mioclonías después de sustituir VPA por LTG, y Biraben et al.[27] informaron un empeoramiento de las crisis mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que recibieron LTG.

Gelisse et al.[61] describieron el caso de un paciente de 5 años con epilepsia benigna con puntas centro-temporales con mioclonías negativas proximales como el único tipo de crisis que mostró un empeoramiento significativo cuando la LTG (25 mg/día) se asoció con VPA (400 mg/día).

Formas de administración

El uso de la LTG en monoterapia fue descrito en estudios multicéntricos internacionales a partir de la suspensión gradual de los FAEs asociados. En pacientes que se beneficiaron con la LTG, el fármaco fue mantenido en un 83% y como monoterapia en 52%[3].

Gil-Nagel[62] revisó la literatura sobre el uso de nuevos FAEs en epilepsias de inicio reciente, evidenciando que la LTG, en el control de crisis parciales y tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas, presenta una eficacia semejante a la CBZ y la PHT, siendo su tolerabilidad mejor en relación a la CBZ y similar a la de la PHT, excepto por la aparición de erupción cutánea, la cual fue más frecuente con la LTG, probablemente por titulación rápida. Cuando se compara con el VPA, la LTG determinó mayor tiempo de mantención de la terapia. Finalmente, la LTG fue utilizada en monoterapia en niños y adolescentes con epilepsia ausencia, mostrando eficacia (62%), significativamente mayor que el placebo (21%). Gil-Nagel[62] concluyó que la LTG en monoterapia es eficaz, bien tolerada, con pocos efectos sobre la cognición, siendo su limitación, la necesitad de titulación lenta, para evitar el *rash* cutáneo.

La dosis de LTG, como puede ser visto en el siguiente esquema, es variable si se prescribe en mono o politerapia, porque su vida media disminuye al asociarse a inductores enzimáticos y aumenta con inhibidores como el VPA y, probablemente, el felbamato.

Adultos

1A – SIN VPA - dosis inicial: 25 mg/día
dosis de mantención: 200-400 mg/día
1B – CON VPA - dosis inicial: 25 mg en días alternados
dosis de mantención: 100-200 mg/día

Niños

IIA – SIN VPA - dosis inicial: 2mg/kg/día
dosis de mantención: 5mg/kg/día
dosis máxima: 15mg/kg/día
IIB – CON VPA - dosis inicial: 0,5mg/kg/día
dosis de mantención: 1mg/kg/día
dosis máxima: 5mg/kg/día

La introducción de la LTG debe ser lenta a fin de evitar efectos adversos, en especial la erupción cutánea. Una regla práctica consiste en comenzar con una dosis baja, variable según edad y medicamento asociado, que va siendo doblada cada 15 días. Actualmente, con la descripción del síndrome de Steven-Johnson, algunos recomiendan su introducción aún más lenta.

La LTG puede ser usada en dos tomas diarias. Algunos pacientes, especialmente niños con rápida velocidad de eliminación, necesitan tener tres tomas diarias. Por otra parte, pacientes en uso concomitante de VPA pueden recibir LTG sólo una vez al día.

Medición de niveles séricos

La medición de LTG puede ser hecha tanto en la sangre como en líquido cefalorraquídeo. El nivel terapéutico exacto de LTG todavía no está bien definido. Las observaciones iniciales, de cuando fue lanzado el fármaco, suponían que estaría entre 1-4mg/l, pero con el tiempo se observó que muchos pacientes necesitan y toleran dosis mayores. Estudios más actuales han observado que aparentemente no existe una relación significativa entre la concentración sérica de la LTG y su efecto antiepiléptico o la ocurrencia de efectos adversos.

Referencias bibliográficas

1. Reynolds EH, Milner G, Matthews DM, et al. Anticonvulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis and acid folic metabolism. Quart J Med. 1966;35:521-37.
2. Gilliam FG, Gidal BE. Lamotrigine. In: Wyllie E (ed.). The treatment of epilepsy. Principles and practice. 5. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2011. p. 704-9.
3. McKee PJW, Brodie MJ. Lamotrigine. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al.(eds.).The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 438-45.
4. Nakatani Y, Masuko H, Amano T. The effect of lamotrigine on Na(v)1.4 voltage-gated sodium channels. J Pharmacol Sci. 2013;123(2):203-6.
5. Tompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong R, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). Epilepsia. 2008;49:410-7.
6. Tran TA, Leppik LE, Blesi RN, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology. 2002;59:251-5.
7. Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. Neurology. 2009;73:1388-93.
8. Wegner I, Tomson T, Lukic S, et al. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. Epilepsy Behav. 2010;19:86-8.
9. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vähäkangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58(10):677-82.
10. Madadi P, Ito S. Perinatal exposure to maternal lamotrigine: clinical considerations for the mother and child. Can Fam Physician. 2010;56(11):1132-4.
11. Anderson GD, Gidal BE, Messenheimer JA, et al. Time course of lamotrigine de-induction: impact of step-wise withdrawal of carbamazepine or phenytoin. Epilepsy Res. 2002;49(3):211-7.
12. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, et al. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. Epilepsy Res. 2003;57(2-3):85-93.
13. Burneo JG, Limdi N, Kuzniecky R, et al. Neurotoxicity following addition of intravenous valproate to lamotrigine therapy. Neurology. 2003;60:1991-2.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 Appraisal consultation document: newer drugs for epilepsy in adults. Disponível em: http://www.nice.org.uk/article.asp?a=76382
15. Ackers R, Besag FM, Wade A, et al. Changing trends in antiepileptic drug prescribing in girls of child-bearing potential. Arch Dis Child. 2009;94(6):443-7.
16. Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. Ther Drug Monit. 2012;34(4):440-5.
17. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception. 2011;83(1):16-29.
18. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. Epilepsia. 2005;46(9):1414-7.
19. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. Curr Opin Neurol. 2010;23(2):157-63.

20. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, et al. Trends in the antiepileptic drug prescribed for epilepsy between 2000 and 2010. Seizure. 2014;23(1):77-80.
21. Brodie MJ. Lamotrigine-an update. Can J Neurol Sci. 1996;23(4)(suppl. 2):S6-S9.
22. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Lancet. 1995;345:476-9.
23. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. Neurology.1998;51(4):1018-25.
24. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia.1999;40(5):601-7.
25. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):1000-15.
26. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013;54(3):551-63.
27. Biraben A, Allain H, Scarabian JM, et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology. 2000;55:1758-9.
28. Dulac O, Plouin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy childhood: 1996 Royamount meeting. Epilepsy Res. 1998;30(2):91-106.
29. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizure in children. Epilepsia. 1998;39(suppl.):S2-S10.
30. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. Epilepsia.1998;39(5):508-12.
31. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord. 2007;9(4):353-412.
32. Pellock JM. Lamotrigine. J Child Neurol. 1997;12(suppl. 1):1.
33. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. CNS Drugs. 2013;27(4):273-86.
34. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med. 2010;362(9):790-9.
35. Cianchetti C, Pruna D, Coppola G, et al. Low-dose of lamotrigine in West syndrome. Epilepsy Res. 2002;51:199-200.
36. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med. 1997;337(25):1807-12.
37. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood a review of treatment with valproato, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. Epilepsy Res. 1998;29(2):147-54.
38. Doege C, May TW, Siniatchkin M, et al. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):29-35.
39. Buchanan N. Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow up to four years. Seizure. 1996;5(30):209-14.
40. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. Epilepsy Behav. 2010;17(3):395-401.
41. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8(1):81-91.
42. Thome-Souza S, Valente KD. Valproate and lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year. Pediatr Neurol. 2013;48(6):436-42.
43. Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. Epilepsia. 2004;45(8):895-907.
44. Gutierrez-Garcia JM. SUNCTS syndrome responsive to lamotrigine. Headache. 2002;42:823-5.
45. Duchowny M, Gilman J, Messenheimer J for the Lamictal Pediatric Study Group. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in pediatric patients with epilepsy. J Child Neurol. 2002;17:278-85.
46. Li LJ, Hu FY, Wu XT, et al. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese. Epilepsy Res. 2013;106(1-2):296-300.
47. Gaeta F, Alonzi C, Valluzzi RL, et al. Hypersensitivity to lamotrigine and nonaromatic anticonvulsant drugs: a review. Curr Pharm Des. 2008;14(27):2874 -82.

48. Maggs JL, Naisbitt DJ, Tettey JN, et al. Metabolism of lamotrige to a reactive arene oxide intermediate. Chem Res Toxicol. 2000;13(11):1075-81.
49. Lu W, Uetrecht JP. Possible bioactivation pathways of lamotrigine. Drug Metab Dispos. 2007;35(7):1050-6.
50. Roquin G, Peres M, Lerolle N, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. Ann Pharmacother. 2010 Dec;44(12):1998-2000.
51. Naveen KN, Ravindra MS, Pai VV, et al. Lamotrigine induced DRESS syndrome. Indian J Pharmacol. 2012;44(6):798-800.
52. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine–induced severe cutaneous adverse reactions. Epilepsia. 1998;39(suppl. 7):S22-S26.
53. Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, et al. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. Neurology. 1997;19:1442-4.
54. Serrani Azcurra DJ. Lamotrigine rechallenge after a skin rash. A combined study of open cases and a meta-analysis. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2013;6(4):144-9.
55. Das KB, Harris C, Smyth DPL, et al. Unusual side effects of lamotrigine therapy. J Child Neurol. 2003;18:479-80.
56. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology. 2002;59(2):251-5.
57. Messenheimer J. Lamotrigine. In: Wyllie E (ed.).The treatment of epilepsy. Principles and practice. 2. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997. p. 899-905.
58. Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, et al. Myoclonic status epilepticus following high-dose lamotrigine therapy. Brain & Development. 1999;21:420-4.
59. Catania S, Cross H, de Souza C, et al. Paradoxic reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia. 1999;40(11):1657-60.
60. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, et al. Non-convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. J Neurol. 2002;249:1417-22.
61. Gélisse P, Genton P, Velizarova R, et al. Worsening of negative myoclonus by lamotrigine in a case of idiopathic focal epilepsy of children with long-term follow-up. Brain Dev. 2012;34(3):248-50.
62. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. Epilepsia. 2003;44(suppl. 4):S3-S10.

12 Vigabatrina
Potenciación gabaérgica mediante la inhibición enzimática irreversible

Patricia Saidón
Sección de Epilepsia de la División de Neurología del Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas del Instituto de Biología Celular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Silvia Kochen
Sección de Epilepsia de la División de Neurología del Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas del Instituto de Biología Celular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires - Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

José Luiz Dias Gherpelli
Profesor de Neurología. Asistente del Servicio de Neurología Infantil de la Clínica Neurológica del Instituto Central del Hospital das Clínicas de la Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Estructura química

La vigabatrina (VGB) es un compuesto estructuralmente análogo al ácido gaba-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más importante del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Su síntesis data de 1974 y fue el primer fármaco antipiléptico (FAE) sintetizado con un mecanismo de acción especificamente determinado desde el inicio de su desarrollo.

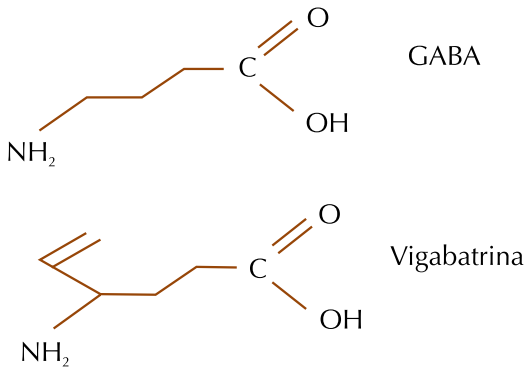


Figura 1. Estructura química del GABA y de la vigabatrina.

La enzima ácido gaba-aminobutírico alfa-oxoglutarato transaminasa (GABA-transaminasa) está presente en las neuronas y en la glía y ejerce la deaminación oxidativa del GABA en semialdehido succínico. Se han indentificado varias sustancias que inhiben esa enzima, y que también inhiben la síntesis de GABA. La VGB presenta un acción selectiva sobre la GABA-transaminasa. La estructura química de la VGB y del GABA es muy similar y tal semejanza permite la interacción específica entre la VGB y la GABA-transaminasa (Figura 1). La VGB es una sustancia esencialmente inerte hasta que la GABA-transaminasa promueve su transformación, liberando un grupo químico reactivo de la molécula, el cual establece una unión irreversible e inactivación de la enzima. Como consecuencia, la actividad de la GABA-transaminasa solamente puede ser restablecida a través de la síntesis de *novo* de la enzima.

Mecanismos de acción

De forma irreversible, la VGB se une a la enzima GABA-transaminasa, responsable de la

degradación del GABA, promoviendo un aumento en la concentración cerebral de este neurotransmisor. Ese aumento en la concentración de GABA determina una mayor actividad inhibitoria en el SNC, lo que, en práctica significa un efecto antepiléptico.

Experimentalmente, cuando se administra en dosis única, la VGB produce la inhibición de la actividad de la GABA-transaminasa, la cual es dosis dependiente. El aumento en la concentración de GABA ocurre después de tres a cuatro horas luego de la administración de VGB, y se mantiene por más de 24 horas. Con la administración continua, el mismo efecto es observado con dosis mas bajas.

Uso clínico

Existen limitaciones de naturaleza ética y científica en la evaluación de nuevos FAEs. Los estudios ideales son aquellos realizados en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, en los que la eficacia de esos fármacos es comparada con placebo u otros FAEs de eficacia comprobada. Sin embargo, en la fase inicial de la investigación, la mayoría de los estudios, tanto en adultos como en niños, se realizan en pacientes con epilepsia de difícil control. En ellos, la VGB fue utilizada como un fármaco adicional a la terapia existente en diferentes tipos de epilepsia según el grupo etario. En los adultos, se utilizó en pacientes con crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria[1], mientras que en los niños, sobre todo en crisis de tipo mixto (parciales sintomáticas, ausencias atípicas, espasmos infantiles, tónicas y atónicas generalizadas), característica de los síndromes epilépticos refractarios de la infancia (como el síndrome de Lennox-Gastaut), y en el tratamiento de los espasmos infantiles en el síndrome de West. Las anormalidades visuales, relacionadas con el uso crónico del fármaco, limitan su uso de forma prolongada (ver efectos adversos).

-**Adultos:** la VGB es un medicamento eficaz para el tratamiento de crisis parciales, en dosis que varían de 2 a 6 g/día. La eficacia parece aumentar con el incremento de la dosis, sin embargo, no existen muchos estudios controlados sobre el efecto de este FAE con dosis mayores de 4 g/día. Entre 35% y 45% de los pacientes con epilepsia de difícil control presentan una reducción superior al 50% en la frecuencia de las crisis parciales, con o sin generalización. La VGB no muestra la misma eficacia en el control de crisis tónico clónicas generalizadas. Después de cinco a siete años de tratamiento, estudios prospectivos mostraron que 50% a 60% de los pacientes, todavía se beneficiaban con el uso del fármaco[2]. Pocos estudios han abordado la eficacia de VGB como FAE de primera elección en el tratamiento de la epilepsia parcial en adultos. Su eficacia fue inferior a la de la carbamazepina (CBZ) cuando se utilizó en pacientes con epilepsia parcial de reciente diagnóstico, a pesar de haber sido bien tolerada[3].

- **Niños:** en la infancia, se presentan los principales síndromes epilépticos refractarios al tratamiento farmacológico. Los siguientes tipos de epilepsias tienen una respuesta favorable a la VGB en pacientes pediátricos, en orden de eficacia decreciente: epilepsias parciales criptogénicas y sintomáticas, otras epilepsias generalizadas sintomáticas y el síndrome de Lennox-Gastaut[4]. Las dosis oscilan entre 40 y 100 mg/ kg/día. Los niños con epilepsias mioclónicas no progresivas tienen una tendencia a empeorar la frecuencia de las crisis mioclónicas con la introducción de VGB, por lo que el medicamento debe utilizarse con precaución en estos casos[5-8].

Pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut presentan una reducción superior al 50% en la frecuencia de las crisis en 45% de los casos, sin embargo puede ocurrir un aumento en la frecuencia de las crisis mioclónicas.

Los estudios han demostrado que la eficacia de la monoterapia con VGB es comparable a la de CBZ en niños con crisis parciales recién diagnósticadas.

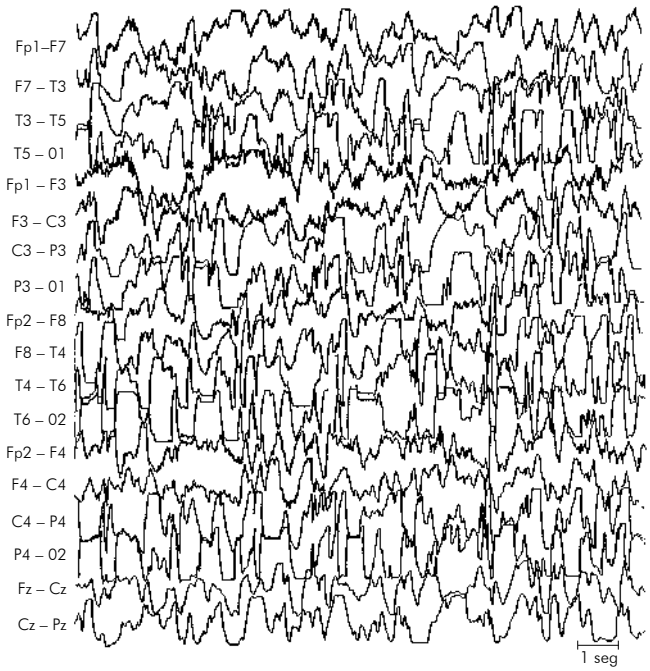


Figura 2. Electroencefalograma de un paciente de diez meses de edad, con encefalopatía multiquística de la infancia. Espasmos infantiles desde hace tres días. Patrón hipsarrítmico.

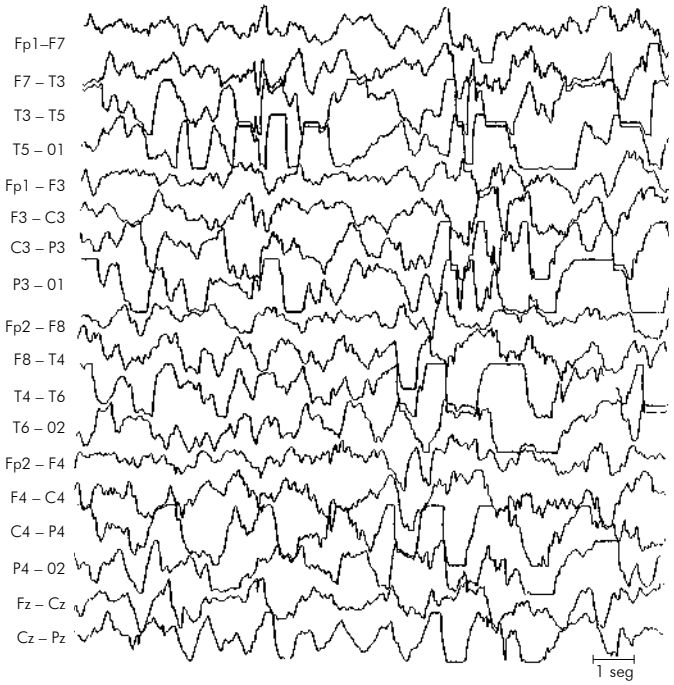


Figura 3. Electroencefalograma del mismo paciente 12 días después de la introducción de vigabatrina a una dosis de 80 mg/kg/día. Mejora del trazado. Se observan descargas epileptiformes en las áreas posteriores del hemisferio cerebral izquierdo.

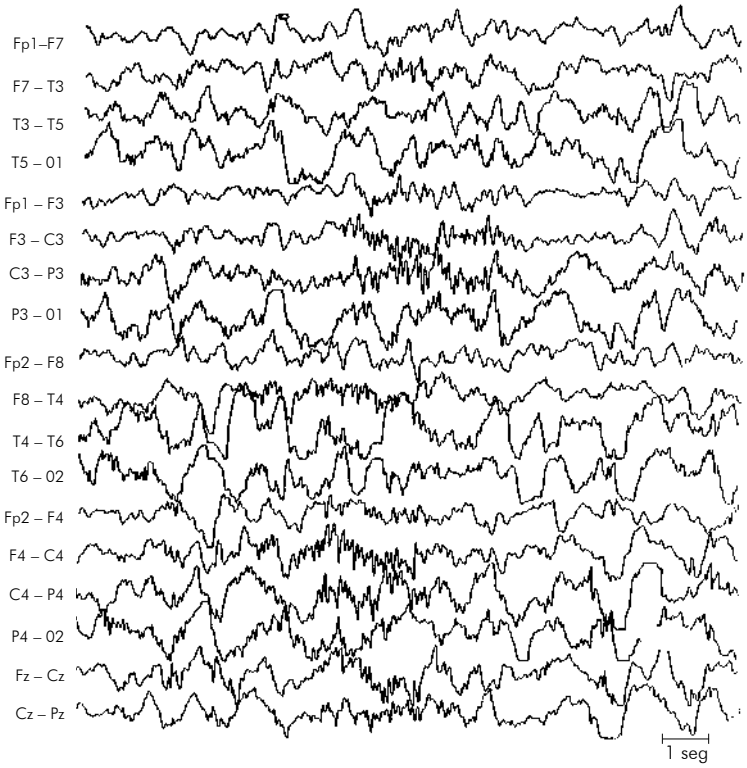


Figura 4. Electroencefalograma a los 11 meses de edad, obtenido 30 días después de la introducción de vigabatrina. Los elementos propios del sueño (husos del sueño) están presentes de forma asíncrona en regiones centrales. Trazado dentro de los limites de la normalidad para la edad.

- **Síndrome de West:** actualmente, la VGB es el fármaco de primera elección en estos pacientes, principalmente si la etiología es la esclerosis tuberosa[5]. La eficacia terapéutcia se ubica entre 50% y 70% de los casos, en aquellos secundarios a esclerosis tuberosa, alcanza niveles de casi el 100% de los casos. La VGB también ha demostrado eficacia en el síndrome de West asociado a otras lesiones estructurales del sistema nervioso[9]. Las dosis recomendadas para el tratamiento de los espasmos infantiles son mayores que las habituales, variando de 100 a 150 mg/kg/día[10]. Las figuras 2 y 4 muestran registros electroencefalográficos de un niño cuyos espasmos fueron disgnósticados tres días después del inicio del cuadro y remitieron tres días después de la introducción de VGB a 80 mg/kg/día.

Niveles séricos

La concentración plasmática de VGB presenta una relación lineal con la dosis ingerida del fármaco, la cual alcanza el cerebro fácilmente. Ante su mecanismo de acción, es decir, la inhibición irreversible de la GABA transaminasa, no hay una correlación entre el efecto farmacológico y su distribución en la sangre o el cerebro y su efecto biológico perdura por un período mucho más largo que aquel en el que la VGB es detectada en sangre. Por lo tanto, la monitorización de los niveles plasmáticos de VGB es inútil para calcular la dosis debido a que su concentración no está relacionada con la eficacia clínica o la aparición de efectos adversos. Los niveles de VGB tiene gran variabilidad individual. Con las dosis habitualmente utilizadas

en adultos, los niveles promedio encontrados luego de la administración crónica son de 42 µg/ml (± 25 µg/ml). La mayoría de los pacientes presentan niveles entre 20 y 60 µg/ml. La medición de los niveles plasmáticos se puede utilizar para verificar la adherencia a la terapia y en pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal, en los cuales se pueden encontrar niveles séricos muy elevados[11].

Farmacocinética

Absorción: es rápida, con picos séricos obtenidos después de dos horas de la administración de una dosis entre 0,5 y 3 g. Los alimentos no modifican la tasa de absorción.

Distribución: la VGB no se une a proteínas plasmáticas y es bastante hidrosoluble, por tanto presenta una amplia distribución en varios tejidos del organismo. Entre 50% y 75% del fármaco se encuentra en el espacio extravascular cuando se alcanzan niveles estables. La VGB no causa inducción enzimática a nivel hepático, pues no interacciona con las enzimas dependientes del citocroma P-450. En los niños, la biodisponibilidad del fármaco es algo menor cuando se compara con los adultos, por lo que las dosis necesarias son relativamente más altas.

Eliminación: la principal vía de excreción es renal, con una vida media entre cinco y ocho horas. La eliminación no es influenciada por la dosis o por el tiempo de tratamiento. El fármaco es eliminado de forma pura, no es metabolizado en el organismo[12].

Interacciones medicamentosas

La VGB no interacciona de forma significativa con otros FAEs ni con otros compuestos. Probablemente tal hecho se debe a que no es metabolizada en el organismo y es excretada en forma pura. Sin embargo, hay reportes de disminución de los niveles séricos de fenitoína (cerca de 20%) y elevación de los niveles de CBZ en pacientes a los que se le adicionó VGB[11].

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentemente observados son somnolencia, mareo y fatiga. La Tabla 1 muestra los efectos adversos más comunes y su frecuencia. La incidencia de estos efectos aumenta en proporción directa a la dosis, dando lugar a la retirada del fármaco en 5% a 10% de los pacientes.

La VGB causa la pérdida permanente de la visión en bebés, niños y adultos. Este efecto adverso fue reconocido en el año 1997, y se caracteriza por alteraciones en el campo visual y el electrorretinograma, compatible con lesiones de los conos, debido a una disfunción de las células GABAérgicas de la retina[13,14]. Debido a que la evaluación de la pérdida visual es difícil en niños, la frecuencia y el grado en que esto ocurre en este grupo de edad están escasamente caracterizados[13,14].

Tabla 1. Frecuencia de los efectos adversos observados en pacientes que reciben vigabatrina

Efecto colateral	%
Somnolencia	10-28
Mareo	10-23
Fatiga	7-23
Temblor	6-14
Anormalidades visuales (sintomáticas)	7-13
Parestesias	7-10
Depresión	7-10
Ataxia	3-10
Agitación	1,5-9
Amnesia	4-7
Diarrea	3-6
Ganancia de peso	2-6
Confusión mental	3-5

Al inicio no reconocido[15], el fármaco produce una reducción concéntrica bilateral del campo visual en porcentaje elevado en pacientes adultos, que varía en gravedad de leve a severo, incluyendo visión en tunel dentro de 10º de fijación visual[16,17].

El inicio de la pérdida visual con VGB es imprevisible, pudiendo ocurrir semanas después del inicio del tratamiento o hasta más rapidamente, o en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de meses o años. Sin embargo, un estudio reciente mostró que el riesgo de pérdida de la visión aumenta con dosis mayores y la exposición acumulada. Por estas razones, se recomienda que el fármaco sea utilizado a la dosis más baja y durante el menor tiempo posible. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes pediátricos que no muestren beneficios clínicos después de dos semanas de iniciado el tratamiento, o tan pronto como el fracaso del tratamiento sea obvio, o tres meses después del inicio[18], y en adultos con crisis parciales complejas refractarias, tratados con VGB como terapia adyuvante, tan pronto como se compruebe el fracaso terapéutico. La respuesta del paciente a la VGB y la necesidad de continuar con la administración de este medicamento deben ser revaluadas periódicamente, porque en algunos casos, la pérdida de visión puede no ser reconocida hasta que es muy significativa. La evaluación visual es esencial antes de iniciar el tratamiento (o no más de cuatro semanas después de su inicio), al menos cada tres meses durante la administración del fármaco, y de tres a seis meses después de su interrupción. La pérdida visual puede continuar, a pesar de la interrupción del tratamiento. A pesar de esto, la VGB fue aprobada por la Food and Drug Administration en el 2009 con restricciones sobre su uso y sólo está disponible en un programa especial de distribución restringida[12].

Cambios de señal en imágenes del cerebro por resonancia magnética se observan en algunos recién nacidos tratados con VGB con espasmos infantiles. En general, estos cambios se resuelven con la interrupción del tratamiento, o incluso en algunos niños, desaparecen a pesar de la continuación del tratamiento.

Los FAEs, incluyendo la VGB, pueden aumentar el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Los pacientes adultos deben ser observados cuidadosamente en relación a la aparición o empeoramiento de síntomas de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento[19].

Además, la VGB puede reducir la actividad plasmática de la transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT) y transaminasa glutámico pirúvica (SGPT), lo que puede impedir la detección de lesión hepática, una vez que los niveles de estos marcadores, especialmente la SGPT, que es un marcador más importante de lesión hepática, ya no refleje su estado habitual.

El fármaco puede aumentar la cantidad de aminoácidos en orina, lo que puede dar lugar a resultados falsos positivos para algunas enfermedades metabólicas genéticas poco frecuentes (por ejemplo, aciduria alfa aminoadípica).

Los efectos adversos más comunmente observados, reportados en los estudios clínicos en adultos con crisis parciales complejas refractarias tratados con VGB como terapia adjunta y con dosis de 3 g/día (≥ 10% y por lo menos 5% mayor que con placebo, respectivamente), fueron mareo (24% versus 17%), fatiga (23% versus 16%), somnolencia (22% versus 13%), temblor (15% versus 8%), visión borrosa (13% versus 5%) y artralgia (10% versus 3%).

Los efectos adversos más comunes reportados en más del 5% de los niños que recibieron VGB para tratar los espasmos infantiles y que ocurrieron en una frecuencia superior a la observada con placebo, en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de espasmos infantiles con una fase de tratamiento de cinco días de duración (n = 40), fueron somnolencia (45% versus 30%), bronquitis (30% versus 15%) y otitis media aguda (10% versus 5%).

Consideraciones finales

La VGB es el FAE de primera elección para el tratamiento de los espasmos epilépticos, particularmente aquellos que tienen como etiología la esclerosis tuberosa. En el tratamiento de este grupo de pacientes, la VGB también ha sido utilizada con éxito como tratamiento preventivo, en el momento en el que surgen alteraciones electroencefalográficas, con la finalidad de prevenir la aparición de los espasmos epilépticos[20]. La VGB puede ser utilizada en el tratamiento de pacientes adultos con epilepsias focales refractarias con evaluaciones oftalmológicas periódicas.

Referencias bibliográficas

1. Arzimanoglou AA, Dumas C, Ghirardi L. Multicenter clinical evaluation of vigabatrin in mild to moderate partial epilepsies. Seizure. 1997;6:225-31.
2. Cocito L, Maffini M, Loeb C. Vigabatrin in chronic epilepsy: a 7-year follow-up study of responder patients. Seizure. 1993;2:301-7.
3. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Lancet. 1999;354:13-9.
4. Zamponi N, Cardinali C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs. carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy in children. Arch Neurol. 1999;56:605-7.
5. Chiron C, Dulac O, Luna D, et al. Vigabatrin in infantile spasms. Lancet. 1990;335:363-4.
6. Dulac O, Chiron C, Luna D, et al. Vigabatrin in childhood epilepsy. J Child Neurol. 1991;6 (suppl. 2):S30-S7.
7. Gherpelli JLD, Guerreiro MM, da Costa JC et al. Vigabatrin in refractory childhood epilepsy: the Brazilian multicenter study. Epilepsy Res. 1997;29:1-6.
8. Gobbi G, Pini A, Bertani G, et al. Prospective study of first-line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies. Epilepsy Res. 1999;35:29-37.
9. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia. 1997;38(12):1270-4.
10. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Epilepsia. 1996;37:638-42.
11. Jedrzejczak J, Dlawichowska E, Owczarek K, et al. Effect of vigabatrin addition on carbamazepine blood levels in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2000;39:115-20.
12. Sabril (vigabatrin) tablets. Prescribing information. Lundbeck, revised September 2010.
13. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. Neurology. 1998;50:614-8.
14. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantyjarvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. Neurology. 1999;22(53):922-6.
15. Mauguière F, Chauvel P, Dewailly J, et al. No effect of long-term vigabatrin treatment on central nervous system conduction in patients with refractory epilepsy. Epilepsia. 1997;39:301-8.
16. Paul SR, Krauss GL, Miller NR, et al. Visual function is stable in patients who continue long-term vigabatrin therapy: implications for clinical decision making. Epilepsia. 2001;42:525-30.
17. Moreno MC, Giagante B, Saidon P, et al. Visual defects associated with vigabatrin: a study of epileptic argentine patients. Can J Neurol Sci. 2005;32(4);459-64.
18. Vanhatalo S, Pääkkonen L. Visual field constriction in children treated with vigabatrin. Neurology. 1999;52:1713-4.
19. Sander JW, Hart YM, Trimble MR, et al. Vigabatrin and psychosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:435-9.
20. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(5):424-31.

13

Topiramato
Múltiples mecanismos de acción de un derivado sulfamato

Maria Luiza G. de Manreza

Asistente Doctora de la División de Neurología Clínica de la Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

.

En las últimas décadas, después de un largo intervalo, se comercializaron varios fármacos antiepilépticos (FAEs) nuevos. El topiramato (TPM), uno de estos compuestos, fue aprobado en Reino Unido y Brasil, en 1995 y 1997 respectivamente.

Farmacología

El TPM es un derivado sulfamato-substituido del monosacárido natural D-fructosa, por lo que el aspecto estructural de su molécula lo hace un FAE diferente a todos los demas[1] (Figura 1).

En modelos animales, el TPM inhibe acentuadamente las crisis inducidas por electrochoque máximo en ratones y ratas, bloquea las crisis audiogénicas en ratas y presenta actividad anticonvulsivante potente contra crisis inducidas por calentamiento de la amígdala en animales de varias especies[2-6]. Aunque el TPM no bloquea las crisis inducidas por pentilenetetrazol administrado por vía subcutánea, eleva el umbral para las crisis inducidas por el agente administrado en ratones a través de la vía endovenosa[7]. También inhibe las crisis tónicas y las crisis de ausencia en ratas con epilepsia espontánea[8]. Este perfil farmacológico sugirió la eficacia potencial del TPM y las bases para ensayos de este fármaco en humanos con distintos tipos de crisis, incluyendo crisis focales, tónico-clónicas generalizadas (TCGs) y ausencias.

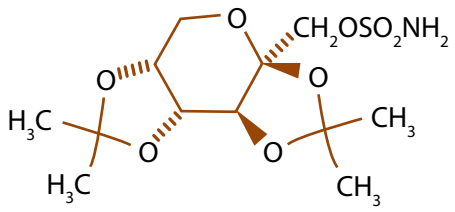


Figura 1. Topiramato 2,4:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-a-D-fructopiranosa sulfamato[1].

Mecanismos de acción

Los efectos antiepilépticos del TPM pueden ser atribuidos a varios mecanismos de acción, los cuales incluyen: modulación de los canales de Na + voltaje dependientes, la potencialización de corrientes GABAA mediada por acción en un lugar diferente al sitio de acción de las benzodiacepinas en el receptor GABAA y bloqueo del receptor del glutamato subtipo AMPA/cainato[9-13]. El TPM también inhibe ciertas isoenzimas de la anhidrasa carbónica, pero esa actividad es menos acentuada que la de la acetazolamida y no parece contribuir significativamente en su actividad antiepiléptica[5,14].

Bajo ciertas circunstancias, los estudios en animales muestran que el TPM puede ser neuroprotector, pudiendo desempeñar un papel importante en la protección y regeneración del sistema nervioso después de una lesión cerebral[15,16].

En seres humanos, un estudio preliminar usando microdiálisis mostró que, después de atravesar la barrera hemtatoencefálica, el TPM es capaz de reducir los niveles elevados de glutamato después de una lesión cerebral traumática[17].

Farmacocinética

Adultos

Después de la administración de dosis únicas de TPM de 100 a 1.200 mg, se ha observado que el TPM se absorbe rápidamente, presentado una alta biodisponibilidad (80% o más) y concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) de una a cuatro horas, con una vida media de 20 a 30 horas[18]. En presencia de inductores enzimáticos, su vida media es de 12 a 15 horas[19].

En un estudio de dosis múltiples, con administración de 50 a 200 mg/día de TPM, se constató que la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y los valores del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo (AUC) se redujeron discretamente cuando el fármaco era administrado con alimentos, pero no se observó alteración en la absorción total, indicando que el TPM puede ser administrado independientemente del horario de las comidas. La unión a proteínas plasmásticas es mínima (13% a 17%), no siendo un factor importante en la dosificación ni en la interacción medicamentosa[19]. El TPM es poco metabolizado (20%), excepto cuando se asocia con fármacos inductores enzimáticos (50%). La metabolización hepática parece involucrar hidroxilación, hidrolisis y glucoronidacion. Ninguno de sus metabolitos presenta niveles significativos (más de 5%). Su eliminación es primariamente renal[20]. La depuración plasmática y renal estan reducidas en pacientes con compromiso renal[21,22].

Niños

En niños de 4 a 17 años, su depuración es casi 50% mas elevada que en adultos y la vida media es de 15 horas sin inductores enzimáticos y de 7,5 horas con inductores enzimáticos. En 18 niños con epilepsia que recibieron hasta 9 mg/kg/día de TPM por tres semanas, con una edad media de 9,9 años y peso corporal medio de 39,5 kg, se verificó una cinética lineal y el aumento en los niveles plasmáticos estables de TPM fue proporcional a la dosis administrada[23].

En niños menores de cuatro años, la depuración es semejante a la de los niños mayores o ligeramente aumentada[24]. En lactantes (1 a 24 meses) con dosis de 3 a 25 mg/kg/día, el TPM mostró una farmacocinética lineal y depuración independiente de la dosis. El uso concomitante de FAEs inductores enzimáticos duplicó su depuración[25].

Ancianos

Un estudio de dosis única en 16 voluntarios de 65 a 85 años de edad, mostró que la depuración de TPM disminuye cerca de un 20% cuando es comparada con la de 16 voluntarios adultos mas jovenes[26].

Interacción medicamentosa

Adultos

En estudios de interacción medicamentosa en pacientes adultos, el TPM no alteró significativamente las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (CBZ), fenitoína (PTH), valproato (VPA) y lamotrigina (LTG)[27-29]. Pequeños aumentos en el AUC de la PHT y disminución en el AUC del VPA durante la administración conjunta de TPM no fueron considerados clínicamente significativos[30-32].

Por otro lado, la presencia de FAEs inductores enzimáticos y las concentraciones plasmáticas de TPM, presentaron una reducción del 40% o más comparadas a las observadas con la administración de TPM en monoterapia, lo que sugiere la necesidad de ajustar la dosis[30,32]. Los FAEs inhibidores enzimáticos, como el VPA, elevan las concentraciones plasmáticas de TPM hasta un 17%,

diferencia que, en la mayoría de los pacientes, no requiere el ajuste de la dosis[31].

La depuración de digoxina fue reducida por el TPM aproximadamente en un 13%[22,33], pero generalmente no es necesario ajustar la dosis. Por otro lado, las alteraciones en la farmacocinética de la metformina sugieren la necesidad de control en diabéticos cuando TPM es asociado o retirado al esquema terapéutico. En cuanto a la interacción con los anticonceptivos orales, el TPM no tiene efecto significativo sobre el progestágeno y, en dosis inferiores a 200 mg, sobre el etinilestradiol. Con una dosis de 200 mg/día de TPM, sólo se observó un aumento del 11% en la depuración de etinilestradiol, pero con dosis mas elevadas (de 400 a 800 mg/dia), hubo una reducción de 21% y 30% respectivamente en los niveles séricos de esa hormona[34]. Ese efecto inductor dosis dependiente fue considerado modesto comparado al observado con FAEs tradicionales, inductores del sistema P450, reflejando el bajo efecto inductor de este fármaco sobre el sistema microsomal hepático. Cuando la dosis es de hasta 200 mg/día se concluye que la interacción de TPM con los anticonceptivos es insignificante y no debe ser motivo de preocupación.

Niños

En los niños con epilepsia que recibieron TPM de forma concomitante con uno o dos FAEs, se encontró que la depuración de TPM asociado a FAEs inductores enzimáticos fue 50% mayor en relación a la encontrada en una población adulta comparable, indicando que sus concentraciones plasmáticas, en presencia de FAEs inductores enzimáticos, son un 33% mas bajas en los niños que en los adultos en dosis comparables de TPM en mg/kg.

Eficacia clínica

En Brasil, de acuerdo con el Decreto N º 1319 del 25 de noviembre de 2013, TPM fue indicado como monoterapia para las crisis focales o TCGs primarias en pacientes con más de diez años de edad y con intolerabilidad o refractariedad a otros fármacos de primera línea, como terapia coadyuvante para crisis focales, primariamente generalizadas o crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes mayores de dos años de edad.

Adultos

Crisis focales

La eficacia de TPM en adultos con crisis focales fue establecida de forma clara en los seis ensayos multicéntricos doble-ciegos, controlados con placebo, realizados en los Estados Unidos y en Europa, en los cuales el fármaco se evaluó como terapia coadyuvante a dosis entre 200 y 1000 mg/dia[35-39]. Todos los análisis de eficacia fueron realizados en base a la intención de tratar. En esos ensayos fueron admitidos 743 pacientes, 527 de los cuales recibieron TPM y 216 placebo. Mediante el análisis de todas las dosis, el porcentaje medio de reducción en la frecuencia de crisis inicial fue de 44% en los pacientes tratados con TPM frente al 1% de los tratados con placebo ($p \leq 0{,}001$). Se observó también que el 5% de los pacientes tratados con TPM y ninguno de los pacientes tratados con placebo permanecieron libres de crisis durante el estudio. Para los pacientes que presentaron crisis con generalización secundaria al inicio del estudio, hubo una reducción media en el porcentaje de estas de 58% en los pacientes con TPM y aumento de 3% en los tratados con placebo ($p \leq 0{,}001$). Otros análisis estadísticos globales demuestran que la eficacia de TPM no se afecta por el sexo del paciente, la edad o la frecuencia de las crisis al inicio del estudio.

Rosenfeld et al.[40] examinaron los resultados a largo plazo de 214 adultos con epilepsia focal que pasaron a monoterapia en la fase de extensión de los cinco ensayos clínicos. Después de dos años y medio, se encontró que un tercio de

los pacientes se mantuvieron en monoterapia, de los cuales el 62% estuvo libre de crisis durante al menos tres meses.

En epilepsia focal refractaria, los estudios muestran que el TPM es eficaz (reducción de 48% a 50% o más en la frecuencia de crisis, con 9% de libertad de crisis) y, también, que la dosis media no es necesariamente alta, variando de 100 a 300 mg/día en los diferentes estudios[41, 42].

Crisis generalizadas primarias

La eficacia de TPM en las crisis TCGs primarias fue verificada inicialmente como terapia de adición en ensayos doble-ciego y controlados con placebo en pacientes que presentaban tres o mas crisis TCGs primarias, durante un período basal de ocho semanas, mientras recibían uno o dos fármacos antiepilépticos tradicionales. Se observó que la frecuencia de ataques se redujo significativamente en los pacientes tratados con TPM en comparación con el placebo tanto en las crisis TCGs primarias (57% versus 9%, p = 0,019), como en relación a todas las crisis (42% versus 1%; p = 0,003), constatándose diferencias similares, favoreciendo TPM para reducir 50% o más de las crisis. Durante el estudio, 13% de los pacientes con crisis TCGs primarias tratados con TPM se mantuvieron libre de crisis, frente a 5% de los que recibieron placebo[43].

Evidencias clínicas de la eficacia de TPM en crisis generalizadas primarias como monoterapia fueron obtenidas inicialmente en extensiones abiertas de estudios clínicos doble-ciego. En un estudio, 11 de 12 pacientes con crisis TCGs primarias, cuatro de cinco pacientes con crisis de ausencia, dos pacientes con crisis tónicas y uno de dos pacientes con crisis mioclónicas, presentaron una reducción de 50% o más en la frecuencia de las crisis, en cuanto que siete de 12 pacientes con crisis TCGs primarias y tres de cinco pacientes con crisis de ausencia permanecieron sin crisis durante los últimos dos meses de tratamiento abierto[44]. En otro ensayo de extensión abierta, cuatro pacientes de ocho informaron una reducción igual o superior al 50% en las crisis TCGs primarias, y tres de seis pacientes reducción acentuada en las crisis de ausencia[45].

Epilepsia mioclónica juvenil

Varios estudios validaron el uso de TPM en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). Rosenfeld et al.[46] utilizaron TPM en 17 pacientes con EMJ previamente tratados con VPA, observando que 15 (88%) mejoraron y 8 (47%) quedaron totalmente libres de crisis. Briton y Bourgeos[47] realizaron un analisis retrospectivo de 22 pacientes con EMJ que habían participado en dos estudios prospectivos y doble-ciego de adición de TPM versus placebo en el tratamiento de las epilepsias generalizadas idiopáticas y verificaron reducción de las crisis TCGs. Levisohn y Holland[48] observaron que el TPM fue ligeramente más eficaz que el VPA en un estudio abierto y aleatorio que comparó 28 pacientes adolescentes y adultos, en el cual 19 recibieron TPM (dosis media de 250 mg/día) y 9 VPA (dosis media de 750 mg/día). Sousa et al.[49] confirmaron la eficacia de TPM para las crisis mioclonicas y TCGs en un estudio abierto de 15 pacientes con JME no controlados con VPA. En general, se observa que el TPM controla las crisis TCGs, reduce las crisis mioclónicas y mantiene las ausencias. En algunos pacientes, se observa que el TPM puede producir efectos secundarios neuropsiquiátricos (trastornos de atención, memoria a corto plazo, velocidad de procesamiento y fluidez verbal), lo que lleva al fracaso del tratamiento. Sin embargo, si es bien tolerado, el TPM es una alternativa adecuada al VPA, sobre todo en pacientes que tienen sobrepeso o migraña asociada.

Niños

Crisis de inicio focal

La eficacia del TPM como terapia de adición en la infancia fue demostrada en un estudio mul-

ticéntrico doble-ciego controlado con placebo en niños (edad media: nueve años) con crisis refractarias de inicio focal. La dosis objetivo de TPM fue de 6 mg/kg/día. Las reducciones medias de crisis fueron 33% en los que recibieron TPM versus 11% en los que recibieron placebo (p = 0,003), lo que demuestra que TPM fue significativamente más eficaz que el placebo en el control de las crisis de inicio focal en niños[50].

Durante el período de extensión abierto de un estudio doble-ciego, 83 niños recibieron TPM en una dosis más elevada (9mg/kg/dia) y fueron seguidos por un tiempo de 96 a 923 dias (media de 440 días). Comparando la frecuencia de las crisis de inicio focal del período basal, se observó una reducción igual o superior al 50% en 57% de los pacientes e igual o superior al 75% en 42% de los pacientes. Para el momento de la última visita, 14% de los pacientes estaban libres de crisis por seis meses o más[51].

La introducción de TPM en monoterapia en sustitución a un fármaco eficaz, pero no tolerado, se evaluó por Glauser et al[51]. Estos autores evaluaron en cinco niños con epilepsia focal controlados con sólo un FAE, pero con efectos adversos intolerables. Sustituyeron esa medicación por TPM, siendo titulado a una dosis de 1 a 6 mg/kg/día. De estos niños, dos aún no estaban en monoterapia para el momento de la publicación, uno no toleró el TPM, presentado trastornos cognitivos y de comportamiento, dos aceptaron bien la monoterapia y permanecieron libres de crisis. Los autores concluyeron que en los niños con crisis focales complejas se puede cuando sea necesario, sustituir el FAE inicial por TPM en monoterapia.

Crisis generalizadas

En niños y adultos, los estudios muestran que el TPM es efectivo en todos los tipos de crisis generalizadas, incluyendo crisis tónicas, atónicas, mioclonías y de ausencia atípica. En la literatura revisada, para las crisis TCGs, Whelless y Wang[52] observaron que la reducción media fue de 56,7% con un 13,6% de los pacientes libres de crisis. En la EMJ, las crisis TCGs disminuyeron más de 50% en 73% de los pacientes y las crisis mioclónicas disminuyeron en un número menor de ellos.

Estudios con niños menores de 12 años de edad, Mikaeloff et al[53] observaron que el TPM como terapia de adición era efectiva, disminuyendo en un 50% o más la frecuencia de las crisis en el 50% de los 128 niños con epilepsias focales y en el 44% de los 79 con formas generalizadas. Las crisis se agravaron en el 13% de los pacientes con crisis focales y en el 17% con crisis generalizadas. En cuanto a las epilepsias generalizadas, mostró una mayor eficacia en las formas sintomáticas, así como en la epilepsia mioclónica severa de la infancia y mioclónica-atónica, eficacia discreta en aquellas como los síndromes de West y de Lennox-Gastaut.

Epilepsia de ausencia de la infancia

El TPM no parece ser eficaz en la epilepsia de ausencia de la infancia. Cross[54] lo utilizó en cinco niños con esta epilepsia, tres de ellos ya medicados con VPA sin éxito, comprobando que dos quedaron libres de crisis, dos permanecieron sin cambios y uno mejoró. Piña-Garza et al[55] utilizaron TPM en 12 niños de cuatro a nueve años de edad, con epilepsia ausencia infantil a una dosis de 15 o 25 mg/día. Observaron que cuatro pacientes quedaron clínicamente libres de crisis, pero sin una reducción significativa en el número de crisis electrográficas, y seis pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia, ninguno debido a eventos adversos. Por lo tanto, aunque se tolera bien, este estudio piloto demostró la ineficacia del TPM en monoterapia para el tratamiento de este síndrome.

Síndrome de Lennox-Gastaut

La eficacia del TPM en el síndrome de Lennox-Gastaut, especialmente en relación a las crisis de caída, fue demostrada en varios estudios.

Glauser et al.[56] evaluaron 98 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (edad media: 11 años) en un estudio de adición, multicéntrico y doble ciego, controlado con placebo. La dosis media de TPM en la fase de doble ciego fue de 4,8 mg/kg/día. La mediana de la reducción porcentual de la frecuencia de crisis de caída fue 14,5% para el grupo con TPM, en comparación con un aumento del 5% en el grupo placebo (p = 0,04). La evaluación de la severidad de las crisis por los padres o tutores también favoreció significativamente el TPM (p = 0,04). En la fase de extensión abierta, después de recibir una dosis media de 11 mg/kg/día, más de la mitad (58%) de 97 pacientes mostraron una reducción superior al 50% de las crisis de caída, mientras que el 37% presentaron una reducción igual o superior al 75% en este tipo de crisis. La frecuencia global de crisis se redujo en un 50% o más en 43% de los pacientes y un 75% o más en 23% de ellos. En la última visita, el 15% de los pacientes estaban libres de crisis de caída y el 2% estaban libres de todas las crisis durante seis meses o más.

En nuestro medio, Guerreiro et al.[57] evaluaron 19 pacientes en un estudio abierto de adición (4-14 años) durante 36 meses. Siete pacientes completaron el estudio y la frecuencia de las crisis se redujo en un 75% o más en cuatro de ellos con dos niños libres de crisis durante más de 24 meses. La mayoría de los efectos adversos, a menudo transitorios, se relacionaron con el sistema nervioso central (SNC), siendo los más comunes la somnolencia y anorexia. Después de 36 meses, en cuanto a la calidad de vida, los padres reportaron una mejoría en relación con el estado de alerta (2/7), interacción con el medio ambiente (5/7), capacidad para realizar las actividades diarias (5/7) y el rendimiento verbal (6/7). La conclusión de los autores fue que el TPM puede ser útil como coadyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, observándose, a largo plazo, el mantenimiento de la seguridad confirmada por una mejor calidad de vida y la eficacia en más del 40% de los pacientes.

Espasmos infantiles (síndrome de West)

Las observaciones sugieren que el TPM es efectivo en los espasmos infantiles. En un estudio piloto, 11 pacientes (edad media: 7 a 48 meses) con espasmos infantiles refractarios recibieron TPM a una dosis media de 15 mg/kg/dia, observándose una reducción de 69% en la frecuencia basal con disminución de 50% o más de los espasmos en 9 de 11 pacientes[58]. Siete de los niños pudieron pasar a monoterapia con TPM[59].

En la literatura revisada, Lee et al.[60] observaron que el TPM es el segundo fármaco antiepiléptico más utilizado en el tratamiento de las crisis de espasmos. La frecuencia de niños libres de espasmos varió de 20% a 30% cuando el TPM se utilizó como tratamiento de primera línea y 18% a 45% como terapia adjunta[61].

En lo que respecta al esquema terapéutico, Kumada et al.[62] administran dosis de TPM de 1 mg/kg/día, titulando 2 mg/kg/día cada tres a cuatro días para un máximo de 19 a 20 mg/kg/día en niños de 5 a 22 meses con espasmos, concluyendo de que altas dosis de TPM y la titulación rápida son eficaces y bien tolerados en niños con síndrome de West sintomático.

Epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet)

EL TPM ha demostrado ser eficaz en este síndrome, disminuyendo la frecuencia de las crisis, especialmente las TCGs. En el estudio de Coppola et al[63] en 18 niños, el control de las crisis mioclónicas se produjo en un número reducido de pacientes, pero con importante disminución en la frecuencia de las crisis.

Nieto-Barrera et al.[64] evaluaron el uso de TPM como terapia de adición en 18 niños con una dosis 1-8 mg/kg/día con dos esquemas de titulación: semanales o quincenales. Observaron que tres pacientes (16,6%) quedaron libres de crisis y diez (55,6%) tuvieron una reducción superior al 50%

en la frecuencia de las crisis, de los cuales seis de ellos (22,2%) tuvieron una reducción mayor del 75%. No se observaron efectos adversos en nueve pacientes, ocho de los cuales en los que la titulación fue semanal y uno con titulación quincenal. Los autores concluyen que el TPM es eficaz como terapia de adición para el síndrome de Dravet con efectos secundarios leves y transitorios, generalmente relacionados a la titulación rápida de la dosis.

En el síndrome de Dravet, Chiron[65] cree que se debería administrar VPA después de crisis febril compleja. En las recurrencias estaría indicada la adición de clobazam (CLB) y estiripentol, dejando el TPM y la dieta cetogénica en caso de farmacoresistencia.

Ancianos

Se estima que 25% de todos los nuevos casos de epilepsia ocurren en personas mayores de 60 años de edad y que las características de esa epilepsia son muchas veces diferentes a aquellas observadas en pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos a menudo pueden tener crisis subclínicas. La selección del FAE en el anciano es difícil dado que hay varios factores a considerar, tales como, enfermedades asociadas, múltiples medicamentos en uso y las características farmacocinéticas propias de este grupo de edad. Al evaluar estos hechos en relación con el uso de TPM en los ancianos, Sommer y Fenn[66] resaltaron que la polifarmacia prescrita a menudo a los adultos mayores puede alterar la concentración sérica de TPM. La amitriptilina, propranolol, litio y sumatriptán pueden elevar el nivel de TPM, mientras que el VPA puede disminuir de 10% a 15% el nivel de TPM. Estos hechos han planteado la necesidad de evaluar los niveles plasmáticos para garantizar no sólo la adherencia a medicamento en esta población, sino también para monitorear las fluctuaciones séricas. El nivel sérico eficaz de TPM es de 5 a 20 mg/l, pero niveles más bajos se recomiendan para mejorar los efectos cognitivos. Además, Fenn y Sommer señalan que el TPM tiene muchas ventajas sobre otros fármacos antiepilépticos, incluyendo no presentar ningún riesgo de hiponatremia, como CBZ y OXC. Los autores también señalan que el TPM en general no se recomienda como tratamiento de primera línea para la epilepsia en los pacientes de edad avanzada, pero cuando se considera en el individuo anciano cognitivamente intacto, se recomienda comenzar con 25 mg, aumentando no más de 25 mg por semana.

Los estudios han demostrado que es un fármaco eficaz y bien tolerado en este grupo etario. En un estudio de adición, doble ciego y controlado con placebo, Zhang et al[67] investigaron la eficacia y la tolerabilidad de TPM en 86 chinos de edad avanzada con epilepsia focal refractaria. El TPM fue titulado hasta una dosis a 200 mg/día, lo que resultó en una reducción igual o superior a 50% en 47,8% de los pacientes en comparación con 7,5% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes con TPM fueron: mareo, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza y problemas de memoria; la mayoría de ellos transitorios y de intensidad leve o moderada.

Epilepsia de inicio reciente

La eficacia y tolerabilidad del TPM como monoterapia en la epilepsia de reciente comienzo fueron bien establecidas en dos importantes modelos de estudios multicéntricos internacionales. El primero, incluía adultos y niños (más de tres años de edad) con crisis focales con o sin generalización, teniendo un máximo de tres años de inicio, sin tratamiento o con un máximo de un FAE (reducido en las tres primeras semanas). Estos pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a la dosis de TPM: 50 o 500 mg/día (25 o 200 mg/día, si el peso fue menor de 50 kg)[68,69]. En ese estudio, se evaluaron 253 pacientes y se encontró que la diferencia en la eficacia entre los dos grupos fue significativa, permaneciendo libres de crisis el 39% de los pacientes con la dosis más baja (25 y 50 mg) y el 53% de los pacientes con la dosis más elevada[68].

Según los autores, esta eficacia (39% a 53%) fue similar a la reportada en la literatura para otros FAE (35% a 56%) como LTG, PHT, VPA y CBZ. En cuanto a la tolerabilidad, se encontró una baja incidencia de efectos adversos en el sistema nervioso central, incidencia menor que la descrita en los estudios de adición, ocurriendo la mayoría de ellos sólo en la etapa de titulación [70, 71]. Por lo tanto, a los autores les pareció que la mayoría de los efectos adversos del TPM, como ataxia, nerviosismo, alteraciones de la visión, enlentecimiento psicomotor y trastornos del habla, podrían reflejar una interacción farmacodinámica con los otros FAEs.

Este mismo diseño del estudio fue utilizado por varios otros autores que han llegado a conclusiones similares. Ritter et al.[69] no encontraron desarrollo de tolerancia en sus pacientes que fueron seguidos durante uno a dos años.

El segundo estudio, doble ciego, comparó en 613 pacientes con epilepsia de reciente comienzo la eficacia del TPM versus CBZ (600 mg) o VPA (1250 mg)[72]. En este interesante modelo de estudio, el investigador médico podía, de acuerdo con el tipo de crisis, decidir el mejor tratamiento para su paciente, escogiendo si iría del "brazo" de CBZ o VPA. La conclusión fue que el TPM en monoterapia, especialmente a una dosis de 100 mg, tiene una eficacia y tolerabilidad similar a la CBZ y el VPA, siendo mejores los resultados en niños (Figuras 2 y 3). El análisis en relación a los efectos adversos mostró que aquellos relacionados con el SNC son más comunes con TPM, náuseas y rash con CBZ, mientras que temblor, alopecia, ganancia de peso y náuseas fueron más comunes con VPA.

El uso de TPM como monoterapia en crisis

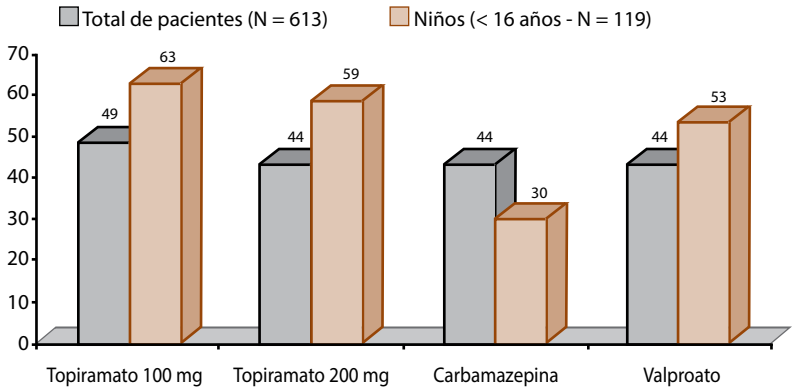


Figura 2. Frecuencia (en porcentaje) de pacientes libres de crisis durante los últimos seis meses de tratamiento[72].

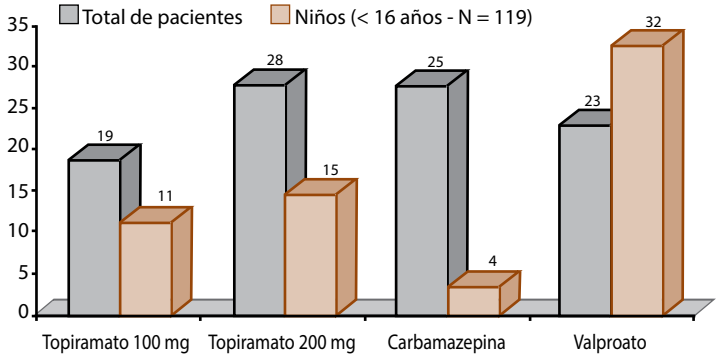


Figura 3. Frecuencia (en porcentaje) de pacientes que descontinúan los fármacos debido a efectos adversos[72].

focales de inicio reciente se evaluó en un estudio doble ciego en 470 pacientes. El estudio incluyó un gran cohorte de niños y adolescentes de 6-15 años de edad (N = 151, 32%). Los pacientes fueron asignados al azar a grupos de tratamiento, en el que TPM se ajustó para alcanzar la dosis de mantenimiento de 400 mg/día (n = 77) o 50 mg/día (n = 74). Los pacientes fueron seguidos durante al menos seis meses. En seis meses, la probabilidad de que los niños/adolescentes que se mantuvieron en el estudio estuvieran libres de crisis fue del 78% en el grupo de 50 mg y el 90% con la dosis más alta. A los 12 meses, la probabilidad de estar libres de crisis fue del 62% y 85%, respectivamente. La incidencia de efectos adversos limitantes del tratamiento fue de 4% en el grupo de dosis de 50 mg y 14% en el grupo de dosis de 400 mg. Los efectos adversos más comunes fueron, excluyendo las enfermedades típicas de la infancia, dolor de cabeza, disminución del apetito, somnolencia, mareos, dificultades de atención/concentración y parestesias. Ese análisis demostró que el TPM es eficaz y bien tolerado como monoterapia por niños y adolescentes[73].

En una revisión sistemática de la evidencia de la eficacia/efectividad disponible en la literatura para varios fármacos antiepilépticos como monoterapia y terapia de adición para las crisis de inicio focal en niños, Arya y Glauser[74] encontraron que la oxcarbazepina (OXC) es el único que tiene una evidencia clase I como monoterapia inicial para crisis focales en niños. TPM, CBZ, CLB, LTG, PTH, VPA, VGB y zonisamida (ZNZ) tienen, en la mejor de las hipótesis, evidencia de eficacia/efectividad clase III para monoterapia en crisis parciales en niños. Como terapia coadyuvante para el tratamiento de crisis focales en niños, TPM, gabapentina (GBP), LTG, levetiracetam (LEV) y OXC tienen evidencia clase I en eficacia/efectividad[74].

Más recientemente, la eficacia de la monoterapia con TPM también se confirmó en la epilepsia primaria generalizada de inicio reciente. En el Reino Unido, un estudio prospectivo multicéntrico, SANAD, comparó en 716 personas mayores de cuatro años de edad con epilepsia generalizada primaria, la eficacia y tolerabilidad de TPM y LTG con VPA y observó que, si bien TPM había sido menos eficaz que VPA durante el período de ocurrencia de la primera crisis, en la remisión a los 12 meses no hubo diferencia significativa entre ambos, ya sea en el total de las personas o en el subgrupo de aquellos con epilepsia generalizada idiopática.

TPM en monoterapia muestra una buena eficacia y tolerabilidad. También se observó que la tolerabilidad en monoterapia es mejor que en politerapia, el desarrollo de tolerancia es poco común y la dosis diaria promedio no es necesariamente elevada, siendo para la epilepsia de inicio reciente alrededor de 100 mg/día.

Estado de mal epiléptico

Si bien no existe una formulación intravenosa disponible comercialmente, el TPM se puede administrar por vía enteral, el que puede ser adecuado para el tratamiento del estado de mal epiléptico (EME).

Towne et al.[75] describieron el uso de TPM en suspensión a una dosis de 300-1600 mg/día administrado por sonda nasogástrica a seis pacientes con EME refractario, con uno de ellos después de un prolongado coma barbitúrico. En todos ellos, las crisis se controlaron en seis horas a diez días. El único efecto adverso observado fue letargo.

Ferlisi y Shorvon[76] recomiendan que en el EME refractario y super-refractario siempre se debe asociar un FAE, para que cuando se suspenda el anestésico, se deje uno de mantenimiento. Sin embargo, observaron que las publicaciones sobre el uso de un FAE en esta situación se limitan a 60 casos (diez informes), teniendo diez (dos informes) tratados con TPM. En ellos, se controló el EME en el 62% con dosis de TPM entre 2 a 25 mg/kg/día en niños y has-

ta 1600 mg/día en adultos. Se describe además, fallecimiento de un paciente y complicaciones como acidosis metabólica.

A su vez, Hottinger et al.[77] revisaron los expedientes de pacientes con EME refractario atendidos en el Hospital de la Universidad de Basilea, Suiza, entre agosto de 2004 y diciembre de 2011. De ellos, 35 (31%) con una edad media de 60,5 años fueron tratados con 400 mg/día a 800 mg o más de TPM. En general, el EME fue controlado en el 71% de los pacientes dentro de las 72 horas después de la primera administración de TPM, con un 9% de ellos dentro de las primeras 24 horas. La mortalidad fue del 31%, pero dependió principalmente de la etiología del EME. No hubo eventos adversos graves o muertes atribuibles al fármaco. Los efectos adversos incluyeron acidosis hiperclorémica leve e hiperamonemia (todos asociados con la co-medicación con ácido valproico). Para los autores, el tratamiento del EME refractario con TPM administrado por vía enteral es factible y bien tolerado.

Seguridad y tolerabilidad

Los efectos adversos reportados por más del 10% de los pacientes que recibieron dosis más bajas (200 a 400 mg/dia) o más altas (600 a 1.000 mg/dia) de TPM o placebo en seis estudios importantes para establecer un rango de dosis para los adultos con crisis parciales se muestran en la Tabla 1. Los efectos más comúnmente mencionados fueron los relacionados con el sistema nervioso central e incluyeron mareos, somnolencia, lentitud psicomotora, nerviosismo, parestesia, ataxia y dificultad de concentración o memoria.

En estos estudios de terapia de adición, los efectos adversos se manifiestan con mayor frecuencia durante el período de titulación y aproximadamente tres cuartas partes de todas las interrupciones debidas a eventos adversos ocurrieron durante los dos primeros meses de terapia[78]. Varios de los eventos adversos relacionados con el sistema nervioso central desaparecieron a pesar de continuar el tratamiento en el 80% de los pacientes o más, pudiendo permanecer en los ensayos.

Parestesia

La parestesia es una queja común de los pacientes en tratamiento con TPM que se produce en hasta el 48% de ellos[79]. Aunque es común, este efecto es considerado, por muchos, poco relevante[80].

Aunque puede ocurrir en pacientes con dosis más bajas, la parestesia es más común con dosis más altas, lo que demuestra que el efecto es dosis-dependiente[81].

Trastornos cognitivos

Los trastornos cognitivos relacionados con el TPM se caracterizan principalmente por la dificultad de las funciones verbales. Witt et al.[82] observaron que la mayoría de los pacientes con TPM demuestran disminución en la fluidez verbal, pero si tenemos en cuenta los efectos acumulativos negativos de la epilepsia y los medicamentos concomitantes, se observa que el TPM se asocia con un rendimiento del 21% al 28% peor en comparación con otros fármacos.

Estos efectos cognitivos del TPM parecen ser dosis dependientes. Arroyo at al[81] observaron efectos cognitivos en el 15% de sus pacientes que utilizaron dosis bajas de TPM y en 24% en aquellos con dosis altas. Sin embargo, como observaron Kim et al.[83], para algunos pacientes, el efecto cognitivo puede ser inaceptable incluso a dosis bajas.

Los efectos del TPM sobre las redes de lenguaje han sido analizados por medio de imágenes de resonancia magnética funcional (RMf). Yasuda et al.[84] estudiaron los datos de la RMf de 24 controles y 35 pacientes con epilepsia del lóbulo frontal tratados con TPM en politerapia utilizando como paradigma la fluidez verbal (FV) simple. El análisis de las secciones transversales de RMf-

FV en aquellos que utilizaron TPM mostraron reducción en la desactivación de la red en modo estándar asociado a la tarea. Tanto la administración crónica como la de una sola dosis de TPM se asocian con la pérdida de la fluidez verbal y desorganización de las desactivaciones relacionadas con la tarea. El estudio longitudinal confirmó estos hallazgos. Según los autores, estos hallazgos sugieren un mecanismo por el cual el TPM afecta el procesamiento cognitivo durante la función del lenguaje y destaca la sensibilidad de la RMf para detectar los efectos de los FAEs en las redes cognitivas del cerebro.

El TPM tambien ha sido relacionado con un impacto negativo en la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, velocidad psicomotora y FV[83, 85-87].

En pacientes con deterioro intelectual, es importante resaltar que los trastornos cognitivos del TPM son mejor tolerados[88].

Trastornos psiquiátricos

El uso de TPM provoca tanto trastornos psiquiátricos como afectivos: comportamiento agresivo, trastornos psicóticos y del comportamiento, entre otros, especialmente en pacientes con una historia personal o familiar de enfermedad psiquiátrica. Los trastornos psiquiátricos, a diferencia de los cognitivos, parecen estar relacionados a una velocidad más rápida de titulación del fármaco[89]. Pasini et al.[90] consideran que los síntomas psicóticos podrían ser causados por la inhibición de las áreas frontal y prefrontal inducida por el TPM.

Trastorno metabólico

La literatura indica que el uso de TPM se asocia al desarrollo de acidosis, hipocalcemia, hiperuricemia e hipocitraturia. Cinco estudios de casos controles y seis estudios longitudinales evaluaron el efecto del TPM en el equilibrio ácido-base y el potasio. En el tratamiento con TPM, se observó una tendencia significativa hacia una leve a moderada acidosis metabólica hiperclorémica (bicarbonato de ≤ 21 mmol/l en aproximadamente tres casos) y la hipopotasemia leve (con potasio ≤ 3,5 mmol/l en 10% de los casos), efectos similares en niños y adultos. Un único estudio mostró que el TPM provoca hiperuricemia leve en adultos de sexo masculino[91].

Nefrolitiasis

La nefrolitiasis es reportada en aproximadamente 1,5% de los 1.200 pacientes que recibieron TPM. Todos los casos se produjeron en hombres, no requirieron cirugía y tres cuartas partes de los cálculos se eliminaron espontáneamente.

En la infancia, la incidencia de nefrolitiasis asintomática es de aproximadamente 5%[92,93]. Corbin Bush et al.[92] describen que los factores de riesgo se relacionaban con la propia orina, tales como hipocitraturia (93%) e hipercalciuria (51%), que son independientes de la dosis de TPM y duración del tratamiento. Otro factor de riesgo es un pH alto de la orina (68%) en correlación con la dosis de TPM.

Un estudio de cohorte en niños en tratamiento con dieta cetogénica mostró que la prevalencia de nefrolitiasis no se correlacionó con el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica. Por lo que aun cuando la dieta cetogénica y el TPM pueden provocar nefrolitiasis, nada impide que se utilizan juntos.

Reducción de peso

La reducción de peso se observa con frecuencia durante el tratamiento con TPM y no parece estar relacionada con el sexo del paciente ni estrictamente con la dosis diaria, pero ha sido reportado disminución de 1,1 kg en pacientes que recibieron 200 mg/día de TPM a 5,9 kg en los pacientes que recibieron 800 mg/día o más. Las reducciones de peso más importantes fueron observadas en pacientes con un índice de masa corporal alto antes del tratamiento, con una ten-

dencia a estabilizarse después de 12 a 18 meses de tratamiento con TPM.

Los estudios en animales sugieren que los mecanismos de pérdida de peso asociados al TPM son la reducción de la eficiencia energética, sensibilización de la insulina y la posible participación de los neuropéptidos y el hipotálamo. Por otro lado, los estudios en humanos son referidos como mecanismos potenciales la reducción de la ingesta calórica, la participación hormonal (especialmente adiponectina) y alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la glucosa[94].

Esta capacidad del TPM de provocar pérdida de peso lo hacen una buena opción para las personas obesas con epilepsia. Sin embargo, este efecto puede contraindicar su uso en niños nutricionalmente vulnerables o incluso en pacientes adultos con epilepsia asociada a otras enfermedades neuropsiquiátricas, quienes no pueden aumentar voluntariamente el consumo de calorías.

Hipertermia

Hipertermia como consecuencia a oligo hidrosis es reportada con el uso de TPM, especialmente en niños. Pueden estar asociados síntomas como rubor facial, letargo, sensación de picazón, irritabilidad con hipertermia, sensación de calor e intolerancia a este[95]. Aunque la mayoría de las veces es reversible, existen informes de secuelas e incluso casos fatales[96]. Galicia et al.[97] describieron un adulto tratado con TPM que presentó hipertermia severa y permaneció con ataxia y disfunción cognitiva como secuelas. Rosich Del Cacho et al.[98] informaron de un niño de 11 años de edad que con el uso de TPM presentó hipertermia severa, requiriendo su ingreso en la unidad de cuidados intensivos después de hacer ejercicio físico. Los autores destacan la importancia de la prevención, advirtiendo a la familia acerca de las medidas profilácticas.

El mecanismo de este síntoma es desconocido, pero puede estar relacionado con su efecto sobre la anhidrasa carbónica, ya que las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica están presentes en las glándulas sudoríparas y se cree que están implicadas en la producción de sudor y en la termorregulación[97].

Trastorno visual

Un efecto raro, reversible y común en los inhibidores de la anhidrasa carbónica, reportado con el uso de TPM tanto en adultos como en niños, es la presentación de un trastorno visual caracterizado fundamentalmente por miopía aguda secundaria a un glaucoma de ángulo cerrado[99-102]. Este trastorno, descrito generalmente en el primer mes de tratamiento, tiene un inicio agudo caracterizado por dolor ocular y visión borrosa. La evaluación oftalmológica muestra una miopía severa, hiperemia conjuntival, superficialización de la cámara anterior y aumento bilateral de la presión intraocular, como ocurre en el síndrome de glaucoma inducido por medicamentos. El tratamiento consiste en la rápida descontinuación del TPM y de fármacos específicos capaces de disminuir la presión intraocular para evitar secuelas grave como la pérdida de visión[102]. En los pacientes que se ha descrito este efecto, la presión intraocular regresó rápidamente y, aunque la miopía tiende a persistir por varios días, la agudeza visual gradualmente retorna a la normalidad.

Una revisión de la literatura de 1996 hasta 2011, reporta 65 artículos sobre trastornos oftalmólogicos en 84 pacientes[103]. Dentro de ellos, 66 presentaron un síndrome de efusión ciliocoroidal (17 casos de miopía y 40 casos de glaucoma de ángulo cerrado). También se han reportado otros efectos secundarios más raros del TPM sobre la visión como efusión coroidea, reacciones inflamatorias oculares, defectos del campo visual, posibles efectos en la retina, córnea, esclera y complicaciones neuroftalmológicas. Ante estas posibilidades, Abtahi et al.[103] recomienda que los pacientes que utilizan TPM y se quejan de visión borrosa deben ser sometidos a una evaluación oftalmológica,

siendo recomendado medir la presión intraocular, realizar un examen detallado del fondo de ojo, de la refracción ocular y evaluación del campo visual.

Embarazo

El uso de TPM durante el embarazo se asocia a riesgo de malformaciones fetales, especialmente hendiduras faciales, y recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

Al revisar en la literatura la teratogenicidad de los nuevos FAEs, Holmes et al.[104] observaron que en embarazos expuestos a TPM, la incidencia de malformaciones es de 4,2% a 4,9%, con aumento de hendiduras orales con o sin otras anomalías. También encontraron que la exposición prenatal a TPM se asoció con mayor frecuencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

En Boston, en el Centro para el Estudio Epidemiológico de Defectos, Margulis et al.[105] evaluaron, entre 1997 y 2009, el uso de TPM en el primer trimestre del embarazo en comparación con un grupo control y se encontró que el uso de este fármaco se asoció con una mayor incidencia de recién nacidos con labio leporino con o sin paladar hendido.

En el archivo de embarazos de Noruega, 2.600 niños expuestos a FAEs durante el embarazo, Veiby et al.[106] encontraron que aquellos expuestos a TPM tuvieron un riesgo considerable de microcefalia (11,4% frente a 2,4%, OR 4,8 IC 02.05 a 09.03) y bajo peso al nacer para la edad gestacional (24,4% frente a 8,9%, OR 3.1, 95% CI 1.9 a 5.3). Una de las conclusiones de ese estudio fue que el TPM se asoció con un riesgo sustancial de restricción del crecimiento fetal y, posiblemente, una mayor tasa de malformaciones.

Conducta ante los efectos adversos

Algunas estrategias se pueden utilizar a fin de minimizar la aparición de eventos adversos relacionados al SNC que aparecen durante el tratamiento con TPM, dependiendo de su gravedad. Los estudios han demostrado que cuando se indica TPM en dosis bajas, siendo titulado lentamente, es mejor tolerado, ya sea como monoterapia o como politerapia, tanto en adultos jóvenes como en ancianos[81,107-111]. Si ocurren efectos adversos durante el período de titulación, la práctica habitual es retrasar los aumentos de la dosis de una a dos semanas o hasta que los síntomas hayan desaparecido. Otras opciones incluyen la reducción de la dosis de TPM al nivel anterior o reducción de la dosis del FAE concomitante. La titulación de TPM se podrá reanudar cuando los efectos adversos se hayan resuelto[112].

Hay que recordar que el retiro de los FAEs inductores enzimáticos tales como CBZ y PHT podría duplicar el nivel sanguíneo de TPM y el reajuste a una dosis más baja es esencial si aparecen adversos efectos[27].

Para disminuir la posibilidad de nefrolitiasis se recomienda aumentar la ingesta diaria de líquidos y evitar el uso concomitante de fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Otras indicaciones

Debido a su amplio espectro de acción, también se ha indicado TPM para tratar otras enfermedades como cefalea crónica[113], trastornos psiquiátricos, obesidad[114], dependencia al acohol[115], síndrome de Tourette en niños[116] etc.

Presentaciones y dosis

Las presentaciones del TPM comprenden comprimidos revestidos de 25,50 y 100 mg y cápsulas de 15 y 25 mg. Las cápsulas, compuestas de microgránulos revestidos, pueden ser abiertas y su contenido disuelto en alimentos, especialmente pastosos, facilitando su administración en niños y pacientes con dificultad para la deglución. Se recomienda no disolver los gránulos en alimentos calientes ni administrar a través de las

sondas para alimentación, pues puede aherirse a la pared de la zona, así como extravasarse por sus bordes.

Recientemente fue lanzado TPM de liberación prolongada (ER), que permite la administración del mismo en una única toma al día y con las mismas indicaciones que el TPM de liberación inmediata[117].

Las recomendaciones desarrolladas para el establecimiento de las dosis con el propósito de optimizar el uso de TPM se enumeran en la Tabla 2[118]. La dosis recomendada para el inicio de la terapia como fármaco coadyuvante es de 25 mg/día, después de lo cual la titulación puede seguir con adiciones de 25 mg/día a intervalos de dos semanas hasta llegar a 200 mg/día (100 mg, dos veces al día). Después de este período, la dosis se puede aumentar 50 mg cada semana hasta alcanzar la eficacia clínica o la dosis máxima tolerada. La dosis efectiva mínima de TPM como terapia coadyuvante en la epilepsia parcial refractaria es, generalmente, 200 mg/día. El rango de la dosis efectiva para la mayoría de los pacientes es de 200 a 400 mg/día. Sin embargo, hay pacientes que responden a dosis tan bajas como 50 mg/día, mientras que algunos han recibido dosis de TPM hasta 1.600 mg/día[112].

La aparición temprana de eventos adversos relacionados con el SNC observados en los ensayos de terapia coadyuvante parece estar relacionada con los regímenes de titulación rápidos empleados, cuyos protocolos exigían aumentos de 100 a 200 mg por semana. La observación muestra que una titulación más lenta de TPM que las utilizadas en esos estudios puede mejorar la tolerabilidad sin comprometer la eficiacia del medicamento[119]. Más recientemente, se han utilizado con éxito esquemas de titulación aún más conservadores en comparación con aquellos esquemas en los estudios doble-ciego iniciales[112].

Como la depuración del TPM es más rápida en niños que en adultos, son necesarias dosis mayores. Al igual que en adultos, la dosis inicial y la velocidad en la titulación son aspectos importantes. Para los niños, Glauser[120] recomienda una dosis inicial de 1 mg/kg/dia, seguido por aumentos semanales de 1 mg/kg, que pueden ser aún más lentos o más rápidos de acuerdo a la respuesta. En dos estudios doble-ciego en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial y en síndrome de Lennox-Gastaut, la dosis efectiva mínima de TPM en niños con epilepsia refractaria parece ser de 6 mg/kg/día. Sin embargo, en la fase de extensión abierta de niños con crisis de inicio parcial, el porcentaje de pacientes que respondieron se incrementó de 39% a 57% cuando se elevó la dosis media a 9 mg/kg/día, lo que implica que, para el grupo en su conjunto, las dosis más altas fueron beneficiosas.

En lactantes, los estudios muestran que la dosis comunmente utilizada es mayor, llegando hasta 25 mg/kg/día, no siendo necesaria una titulación tan lenta[25,62].

En la práctica, algunos niños respondieron a dosis inferiores a 6 mg/kg/día, mientras que otros necesitaron de dosis superiores a 15 mg/kg/día. La dosis de TPM necesita ser titulada hasta que se haya obtenido la respuesta óptima. En el esquema de titulación lento recomendado, el efecto terapéutico generalmente no será obtenido sino hasta las seis a ocho semanas, siendo importante ajustar las expectativas de los padres durante ese intervalo hasta que el efecto terapéutico sea alcanzado[119].

Interrupción del tratamiento

La interrupción de TPM debe ser considerada si los efectos colaterales persisten luego de la reducción de la dosis o en cualquier momento en el que el tratamiento sea intolerable para el paciente o cuando no se obtenga respuesta a la dosis máxima tolerada de TPM. Puede ser reducido en 100 a 200 mg/día, en intervalos semanales sin mayores problemas.

Prevención de epilepsia en poblaciones de riesgo

La epileptogenésis es entendida como una cascada de eventos que fundamentalmente altera el equilibrio entre los mecanismos neurales de excitación e inhibición. Se cree que esas alteraciones son progresivas, existiendo un "intervalo silencioso", que frecuentemente dura años, entre la ocurrencia del agente etiológico, como infección del SNC, trauma cranioencefálico o una crisis febril, y la aparición de epilepsia[121,122]. La comprensión de estos cambios graduales y, por lo tanto, el descubrimiento de mecanismos capaces de evitarlos, sería una clave para prevenir tal trastorno. De acuerdo con este razonamiento, son varias las propuestas en estudio para el control de los factores etiológicos iniciales, incluyendo la terapia génica y el uso de agentes neuroprotectores que intervendrían en el "intervalo de silencio" de la epileptogénesis, previniendo la aparición de crisis.

La terapia con fármacos neuroprotectores debe presumir inicialmente mecanismos que identifiquen las áreas epileptogénicas en desarrollo de las futuras crisis epilépticas, identificación todavía en fase temprana de investigación en neuroimagen, neurofisiología y biología del desarrollo.

Además de los estudios para identificar el área epileptogénica, se deben buscar fármacos neuroprotectores capaces de actuar en estas zonas afectadas, evitando la aparición de las crisis. Los estudios experimentales han demostrado la posibilidad de este tipo de acción en algunos de los FAEs existentes, como el TPM[123].

El efecto neuroprotector del TPM se demostró en estudios de isquemia global y focal e, incluso, más directamente relacionados a epilepsia que utilizaron el modelo kindling o EME, la encefalopatía hipóxico-isquémica y leucoencefalomalacia periventricular[123-127]. Estos estudios sugieren que el TPM presenta un papel neuroprotector, debiendo, en el futuro, ser utilizado clínicamente para controlar la epileptogénesis, previniendo, o por lo menos disminuyendo, la probabilidad de surgir la epilepsia.

Tabla 1. Eventos adversos que ocurrieron en más de 10% de los pacientes que recibieron dosis de TPM más bajas (200 a 400 mg/día) o más altas (600 a 1.000 mg/día) o placebo en estudios para determinar los intervalos de las dosis

Eventos adverso	Incidencia [pacientes(%)]		
	TPM 200 a 400 mg/ dia (n = 113)	TPM 600 a 1.000 mg/ dia (n = 414)	Placebo (n = 216)
Mareo	28,3	32,1	15.3
Somnolencia	30,1	27,8	9,7
Enlentecimiento psicomotor	16,8	20,8	2,3
Nerviosismo	15,9	19,3	7,4
Parestesia	15,0	19,1	4,6
Ataxia	21,2	14,5	6,9
Dificultad de memoria	12,4	14,5	3,2
Dificultad en la concentración	8,0	14,5	1,4
Confusión	9,7	13,8	4,2
Trastorno del lenguaje y problemas relacionados al lenguaje	16,8	11,4	2,3
Nistagmo	15,0	11,1	9,3
Depresión	8,0	13,0	5,6
Náuseas	11,5	12,1	7,4
Diplopia	14,2	10,4	5,6
Visión anormal	14,2	10,1	2,8
Anorexia	5,3	12,3	3,7
Problemas de lenguaje	6,2	10,4	0,5
Temblor	10,6	8,9	6,0

Tabla 2. Recomendaciones para la dosificación de TPM (terapia coadyuvante en pacientes con crisis parciales refractarias)

Esquema de titulación recomendado
• 25 mg/día como dosis inicial • Titular 25 mg/día con aumentos cada dos semanas hasta una dosis de 200 mg/día (100 mg dos veces al día) • Después de alcanzar 200 mg/día, aumentos semanales de 50 mg/día hasta que se alcance eficacia clínica o la dosis máxima tolerada
Dosis - objetivo
• Una dosis efectiva mínima de TPM, en general es de 200 mg/día • Una dosis efectiva para la mayoría de los pacientes es de 200 a 400 mg/día • Dosis inferiores a 200 mg/día o superiores a 1.600 mg/día pueden ser útiles en algunos pacientes

Referencias bibliográficas

1. Lin K. Topiramato: uma molécula multifacetada. Rev Neurocienc. 2011;19(1):8-9.
2. Coulter DA, Sombati S, Delorenzo RJ. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. Epilepsia. 1993;34(suppl. 2):S123.
3. Gardocki JF, Labinsky LS, Brown GL, et al. Anticonvulsant activity of Mcn-4853 (M) 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-ß-D-fructopyranose sulfamate in mice and rats. Epilepsia. 1986;27:648-9.
4. Nakamura F, Hiyoshi T, Kudo T, et al. Anticonvulsant effect of topiramate [2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene-ß-D-fructopyranose sulfate] on amygdaloid kindled seizures in the cat. Jpn J Psychiat Neurol. 1993;47:394-5.
5. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, et al. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. Epilepsia. 1994;35:450-60.
6. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. Epilepsy Res. 1996;24:73-7.
7. White HS, Woodhead J, Wolf HH. Effect of topiramate (TPM) on pentylenetetrazol (PTZ) seizure threshold. Epilepsia. 1996;37(suppl. 5):S26.
8. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia. 2000;41(suppl. 1):S3-S9.
9. Coulter DA, Sombati S, Delorenzo RJ. Topiramate effects on excitatory amino acid-mediated responses in cultured hippocampal neurons: selective blockade of kainate currents. Epilepsia. 1995;36(suppl. 3):S40.
10. Rogawski MA, Gryder D, Castaneda D, et al. GluR5 kainate receptors, seizures, and the amygdala. Ann N Y Acad Sci. 2003;985:150-62.
11. Severt L, Coulter DA, Sombati S, et al. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. Epilepsia. 1995;36(suppl. 4):S38.
12. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. Epilepsy Res. 1996;24(2):73-7.
13. White HS, Brown SD, Wolf HH, et al. The anticonvulsant topiramate potentiates GABA-evoked chloride current in mouse cortical neurons. Epilepsia. 1994;35(suppl. 8):S67.
14. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. Epilepsia. 2000;41(suppl. 1):S35-S9.
15. Noh MR, Kim SK, Sun W, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. Exp Neurol. 2006;201(2):470-8.
16. Kouzounias K, Kimiskidis VK, Siozos T, et al. Topiramate promotes neurological recovery in a new model of traumatic brain injury in rats. Neuroscience. 2011;183:171-7.
17. Alves O, Doyle A, Clausen T, et al. Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdyalysis. Ann N Y Acad Sci. 2003;993:25-34.
18. Doose DR, Scott VV, Margul BL, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects. Epilepsia. 1988;28:29:662.
19. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. Epilepsia. 2000;41(suppl. 1):S61-S5.

20. Doose DR, Walker SA, Gisclon LG, et al. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. J Clin Pharmacol. 1996;36:884-91.
21. Gisclon LG, Riffitts JM, Sica DA, et al. The pharmacokinetics (PK) of topiramate (T) in subjects with renal impairment (RI) as compared to matched subjects with normal renal function (NRF). Pharm Res. 1993;10(suppl):s397.
22. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other new antiepileptic drugs. Epilepsia. 1997;38(suppl. 1):S18-S23.
23. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, et al. A study of topiramate pharmakocinetics and tolerability in children with epilepsy. Pediatr Neurol. 1999;20(5):339-44.
24. Glauser TA, Miles MV, Tang P, et al. Topiramate pharmacokinetics in infants. Epilepsia. 1999;40(6):788-91.
25. Manitpisitkul P, Shalayda K, Todd M, et al. Pharmacokinetics and safety of adjunctive topiramate in infants (1-24 months) with refractory partial-onset seizures: a randomized, multicenter, open-label phase 1 study. Epilepsia. 2013;54(1):156-64.
26. Doose DR, Larsson KL, Natarajan J, et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of topiramate in elderly versus young men and women. Epilepsia. 1998;39(suppl. 6):S56.
27. Doose DR, Walker SA, Sachdeo R, et al. Steady-state pharmacokinetics of Tegretol (carbamazepine) and Topamax (topiramate) in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. Epilepsia. 1994;34(suppl. 8):S35-S54.
28. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. Epilepsia. 1997a;38:317-23.
29. Doose DR, Brodie MJ, Wilson EA, et al. Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients. Epilepsia. 2003a;44(7):917-22.
30. Gisclon LG, Curtin DR, Kramer LD. The steady-state (SS) pharmacokinetics (PK) of phenytoin (Dilantin®) and topiramate (Topamax®) in epileptic patients on monotherapy and during combination therapy. Epilepsia. 1994;34(suppl. 8):s54.
31. Liao S, Rosenfeld WE, Palmer M, et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproic acid in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. Epilepsia. 1994;35(suppl. 8):S117.
32. Bourgeois BFD. Drug interaction profile of topiramate. Epilepsia. 1996;37(suppl. 2):S14-S7.
33. Liao S, Palmer M. Digoxin and topiramate drug interaction study in male volunteers. Pharm Res. 1993;10(suppl.):S405.
34. Doose DR, Wang S, Padmanabhan M, et al. Effect of topiramato or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. Epilepsia. 2003b;44(4):540-9.
35. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. Epilepsia. 1996;37:539-43.
36. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Neurology. 1996; 46:1684-90.
37. Reife RA, Pledger G, Lim P, et al. Topiramate: pooled analysis of six placebo-controlled trials. Epilepsia. 1996;37(suppl. 4):S74.
38. Rosenfeld W, Abou-Khalil B, Morrell M, et al. Double-blind placebo controlled trial of topiramate adjunctive therapy for partial-onset epilepsy. Epilepsia. 1996;37(suppl. 4):S5.
39. Tassinari CA, Micchelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. Epilepsia. 1996;37:539-43.
40. Rosenfeld WE, Sachdeo RC, Faught RE, et al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. Epilepsia. 1997;38(suppl. 1):S34-S6.
41. Korean Topiramate Study Group. Low dose and slow titration of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsies: a multicentre open clinical trial. Seizure. 2002;11:255-60.
42. Dodson WE, Kamin M, Kraut L, et al. Topiramate titration to response: analysis of individualized therapy study (TRAITS). Ann Pharmacother. 2003;37(5):615-20.

43. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomised, placebo-controlled study of topiramato in primary generalized tonic-clonic seizures. Neurology. 1999;52:1330-7.
44. Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. Epilepsia. 1997:38(suppl. 1):S42-S4.
45. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. Seizure. 1998;7(3):207-11.
46. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Lippmann SM. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 1998;39(suppl. 6):S139.
47. Biton V, Bourgeois BF; YTC/YTCE Study Investigators. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1705-8.
48. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. Epilepsy Behav. 2007;10(4):547-52.
49. Sousa P da S, Araújo Filho GM, Garzon E, et al. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(3B):733-7.
50. Elterman R, Glauser TA, Eritter FJ, et al. Efficacy and safety of topiramate in partial seizures in children. Neurology. 1997;48:1729.
51. Glauser TA, Elterman R, Wyllie E. Long-term topiramate therapy in children with partial-onset seizures. Neurology. 1998;50(suppl. 4):A99-100.
52. Wheless J, Wang S. Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: findings in the pediatric subset of a comparative study of topiramate, carbamazepine, and valproate. Epilepsia. 2001;42(suppl. 7):S57.
53. Mikaeloff Y, Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. Epilepsy Res. 2003;53:225-32.
54. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. Seizure. 2002;11:406-10.
55. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, et al. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. Acta Neurol Scand. 2011;123(1):54-9.
56. Glauser TA, Sachdeo RC, Ritter FJ, et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: a double-blind trial. Neurology. 1997;48:1729.
57. Guerreiro MM, Manreza ML, Scotoni AE, et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57(2A):167-75.
58. Clark PO, Glauser TA, Strawsburg R. Pilot study of topiramate in children with infantile spasms. Epilepsia. 1997;38(suppl. 8):S96-S7.
59. Glauser TA Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. Epilepsia. 2000;41(suppl. 1):S91-S94.
60. Lee J, Lee JH, Yu HJ, et al. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. Brain Dev. 2013;35(8):821-6.
61. Kossoff EH. Infantile spasms. Neurologist. 2010; 16(2):69-75.
62. Kumada T, Miyajima T, Oda N, et al. Efficacy, safety and tolerability of high-dose topiramate with rapid dose titration in symptomatic West syndrome. No To Hattatsu. 2012;44(6):455-9.
63. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. Epilepsy Res. 2002;49:45-8.
64. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. Seizure. 2000;9(8):590-4.
65. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. Dev Med Child Neurol. 2011;53(suppl. 2):S16-S8.
66. Sommer BR, Fenn HH. Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. Clin Interv Aging. 2010;5:89-99.
67. Zhang L, Huang J, Zhuang JH, et al. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. J Int Med Res. 2011;39(2):408-15.
68. Ben-Menachem E, Wu SC. A double-blind trial of topiramate as monotherapy in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. Epilepsia. 1999;40 (suppl. 2): S250.
69. Ritter F, Gilliam F, Neto W, et al. 1-year and 2-year seizure remission with topiramate monotherapy in newly/recently diagnosed localization-related epilepsy. Epilepsia. 2001;42(suppl. 7): S212.
70. Gilliam FG, Rife F, Wu SC. Topiramate monotherapy: randomized controlled trial in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. Neurology. 1999;41(6):A248.
71. Gilliam FG, Veloso F. Tolerability of topiramate as monotherapy in patients with recently diagnosed partial epilepsy. Epilepsia. 1998;59(suppl. 6):S56.
72. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson BH, et al; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double blind

comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand. 2003; 107(3):15-175.

73. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, et al; EPMN-106/INT-28 Investigators. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. J Child Neurol. 2007;22(6):693-9.
74. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. CNS Drugs. 2013;27(4):273-86.
75. Towne AR, Garnett RN, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramato in refractory status epilepticus. Neurology. 2003;60(2):332-4.
76. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain. 2012;135(Pt 8):2314-28.
77. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, et al. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. CNS Drugs. 2012;26(9):761-72.
78. Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate: side-effect profile in double-blind studies. Epilepsia. 1995;36(suppl. 4):S34.
79. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs. divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. Headache. 2011;51(4):554-8.
80. Ben-Menachem E. Is topiramate tops? Epilepsy Curr. 2008:8:60-1.
81. Arroyo S, Dodson W, Privitera M, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2005;112:214-22.
82. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate - Evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate and polytherapy. Eur J Neurol. 2013;20(1):130-7.
83. Kim S, Lee H, Jung D, et al. Cognitive effects of low-dose topiramate compared with oxcarbazepine in epilepsy patients. J Clin Neurol. 2006;2:126-33.
84. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. Epilepsy Res. 2013;105(1-2):250-5.
85. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2005;6: 373-81.
86. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. Epilepsy Res. 2003;54(2-3):171-8.
87. Lee H, Jung D, Suh C, at al. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: a 1-year follow-up. Epilepsy Behav. 2006;8: 736-41.
88. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. Epilepsia. 2003;44:339-47.
89. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. Epilepsia. 2003;44:659-63.
90. Pasini A, Pitzianti M, Baratta A, et al. Timing and clinical characteristics of topiramate-induced psychosis in a patient with epilepsy and tuberous sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2014;37(1):38-9.
91. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov 13.
92. Corbin Bush N, Twombley K, Ahn J, et al. Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. J Pediatr Urol. 2013;9(6 Pt A):884-9.
93. Mahmoud AA, Rizk T, El-Bakri NK, et al. Incidence of kidney stones with topiramate treatment in pediatric patients. Epilepsia. 2011;52(10):1890-3.
94. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, et al. Topiramate-induced weight loss: a review. Epilepsy Res. 2011;95(3):189-99.
95. Kim SC, Seol IJ, Kim SJ. Hypohidrosis-related symptoms in pediatric epileptic patients with topiramate. Pediatr Int. 2010;52(1):109-12.
96. Borron SW, Woolard R, Watts S. Fatal heat stroke associated with topiramate therapy. Am J Emerg Med. 2013;31(12):1720.e5-6.
97. Galicia SC, Lewis SL, Metman LV. Severe topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. Clin Neuropharmacol. 2005;28(2):94-5.
98. Rosich Del Cacho M, Pareja Grande J, Martínez Jiménez MD, et al. Heat stroke related to the use of topiramate. The importance of prevention. An Pediatr. (Barc) 2013 Nov 27.
99. Boentert M, Autz H, Ludemann P. Acute myopia and angle-closure glaucoma induced by topiramate. Neurology. 2003;61(9):1306.

100. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, et al. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. Am J Ophthalmol. 2004;137(1):193-5.
101. Gubbay SS. The occurrence of drug-induced myopia as a transient side effect of topiramate. Epilepsia. 1998;39(4):451.
102. Baloch M, Siddiqui MA. Topiramate induced sudden loss of vision. J Pak Med Assoc. 2012;62(10):1092-3.
103. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. Clin Ophthalmol. 2012;6:117-31.
104. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology. 2012;78(21):1692-9.
105. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(5):405.e1-7.
106. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. J Neurol. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
107. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. Clin Ther. 2008;30(7):1180-95.
108. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007:3:811-21.
109. Groselj J, Guerrini R, Van Oene J, et al; TOP-INT-51 Investigators' Group. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. Acta Neurol Scand. 2005;112(3):144-50.
110. Salinas-Estabane R. Topiramate monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy. Adv Ther. 2002;19(3):126-8.
111. Stefan H, Hubbertz L, Peglau I, et al. Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. Acta Neurol Scand. 2008;118:164-74.
112. Sander JW. Using topiramate in patients with epilepsy: practical aspects. Can J Neurol Sci. 1998;25(3):S16-8.
113. Cosentino G, Paladino P, Maccora S, et al. Efficacy and safety of topiramate in migraine prophylaxis: an open controlled randomized study comparing Sincronil and Topamax formulations. Panminerva Med. 2013;55(3):303-7.
114. Hill LG. Lorcaserin and phentermine/topiramate: two leaps forward in weight loss pharmacotherapy. Ann Pharmacother. 2013;47(12):1740.
115. Del Re AC, Gordon AJ, Lembke A, et al. Prescription of topiramate to treat alcohol use disorders in the Veterans Health Administration. Addict Sci Clin Pract. 2013;8(1):12.
116. Yang CS, Zhang LL, Zeng LN, et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis. Pediatr Neurol. 2013;49(5):344-50.
117. Topiramate extended-release (Trokendi XR) for epilepsy. Med Lett Drugs Ther. 2013;55(1428):87-8.
118. Sander JW. Using topiramate in patients with epilepsy: practical aspects. Can J Neurol Sci. 1998;25(3):S16-S8.
119. Edwards KR, Kamin M, Topiramate TPS-TR Study Group. The beneficial effect of slowing the initial titration rate of topiramate. Neurology. 1997;48(suppl. 2):A39.
120. Glauser TA. Topiramate use in pediatric patients. Can J Neurol Sci. 1998;25(suppl. 3):S12.
121. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, et al. Future directions for epilepsy research. Neurology. 2001;57:1536-42.
122. Lee S-R, Kim S-P, Kim J-E. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia. Neuroscience Letters. 2000;281:183-6.
123. Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. Brain Res. 1999;837(1-2):263-9.
124. Emonds Hl, Jiang YD, Zhang PY, et al. Anticonvulsant activity of topiramate and phenytoin in a rat model of ischemia-induced epilepsy. Life Sci. 1996;59:127-31.
125. Follet PL, Koh S, Fu JM, et al. Protective effects of topiramate in a rodent model of periventricular leukomalacia. Ann Neurol. 2000;48:527.
126. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks acute and chronic epileptogenesis in a rat model of perinatal hypoxic encephalopathy. Epilepsia. 1999;40(suppl. 7):S5.
127. Yang Y, Li Q, Shuaib A. Low-dose combination therapy of urokinase and topiramate in focal cerebral ischemia. Neuropharmacology. 2000;39:881-8.

14 Gabapentina
Una molécula no metabolizada

Guilca Contreras-Caicedo
Neuropediatra. Profesora de Neurología del Centro Médico Docente la Trinidad, Caracas, Venezuela.

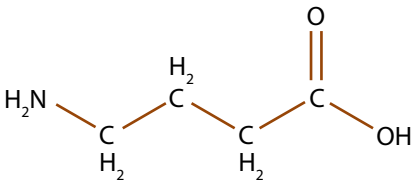
Estructura química

La gabapentina (GBP), ácido 1-amino-metil-ciclohexanoacético, es un nuevo aminoácido que resulta de la adición de un radical ciclo-hexano a la estructura química del ácido gamma-amino-butírico (GABA) (Figura 1). Esta molécula fue desarrollada con el fin de obtener una sustancia estructuralmente análoga al GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC), que sería utilizada para el tratamiento de la espasticidad. La adición de un radical ciclo-hexano aumenta la liposolubilidad de esta droga, permitiendo que atraviese la barrera hemato-encefálica[1].

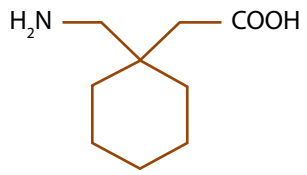
Al contrario de lo que podría esperarse por su estructura química, la GBP no ejerce su acción antiepiléptica a través de mecanismos gabaérgicos y su transporte hacia el sistema nervioso central no ocurre por liposolubilidad, sino a través de un transporte facilitado por receptores para L-aminoácidos.

Mecanismo de acción

A pesar de las características de su estructura química, la GBP no ejerce su acción antiepiléptica por un mecanismo gaba-mimético. A concentraciones hasta 1000 µM, no se une a receptores GABA, no es metabolizada a GABA ni a agonistas GABA, no inhibe la recaptación de GABA ni su degradación por la GABA-transaminasa. Otros estudios han demostrado que la GBP no aumenta la liberación sináptica de GABA. Por lo tanto, no parece actuar a través de un mecanismo GABA conocido como lo hacen las benzodiacepinas, barbitúricos, valproato de sodio y otros agentes[2,3]. La GBP (0.01-100 µM) no interacciona con canales de sodio ni canales de calcio Tipo-L de la membrana neuronal como lo hacen la fenitoína, carbamazepina y valproato de sodio, estabilizando las membranas excitables. Finalmente, la GBP (0.01-100 µM) no interacciona con el glutamato, glicina o receptores NMDA. Estos hallazgos neurofisiológicos indican que la GBP tiene un meca-



Ácido gamma-aminobutírico (GABA)



Gabapentina

Figura 1. Estructura de la gabapentina comparada con el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

nismo de acción diferente a los usualmente descritos en otros fármacos antiepilépticos[4].

El mecanismo de acción de la GBP esta asociado a su unión a una proteína auxiliar en la subunidad α2-δ de los canales de calcio voltaje dependientes, especialmente en las capas superficiales del neocortex y capas dendríticas del hipocampo. Esta unión provoca la reducción del influjo de calcio en los terminales presinápticos, impidiendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P, lo que explica su efecto analgésico, ansiolítico y antiepiléptico[5-7](Figura 2).

Algunos estudios han demostrado que la GBP se liga con alta afinidad al sistema L de transporte de aminoácidos en la membrana neuronal de la rana. Se desconoce si un sitio primario de acción de la GBP sea a través de este sistema L de transporte de aminoácidos, o si el enlace simplemente permite que la GBP penetre al citosol de las células del sistema nervioso y ejerza su acción[8].

La GBP presenta también gran semejanza estructural con la L-leucina y, además imita la acción de la L-leucina en diversos lugares, como por ejemplo, en el sistema de transporte de L-aminoácidos. Al contrario de la L-leucina, la GBP no es metabolizada en el citosol. Es posible que la GBP altere el contenido de amicoácidos en el citosol. Sin embargo, se desconoce si este efecto tiene alguna importancia en su acción antiepiléptica.

Acción en modelos animales

- La GBP ha demostrado tener efecto anticonvulsivante en los siguientes modelos animales:
- Previene crisis tónicas extensoras inducidas por electrochoque máximo en ratones y ratas (ED50, 200 y 9 mg/kg respectivamente).
- Aumenta el umbral epileptógeno en crisis clónicas inducidas por pentilenotetrazol en ratones (ED50 450 mg/kg).
- Previene crisis clónicas inducidas por bicuculina, picrotoxina y estricnina y tónicas extensoras inducidas por tiosemicarbazida en ratones.
- Reduce significativamente crisis comportamentales por estimulación eléctrica cerebral en modelos de kindling hipocampal en ratas.
- Previene crisis convulsivas generalizadas en modelos animales con susceptibilidad genética en hamsters.

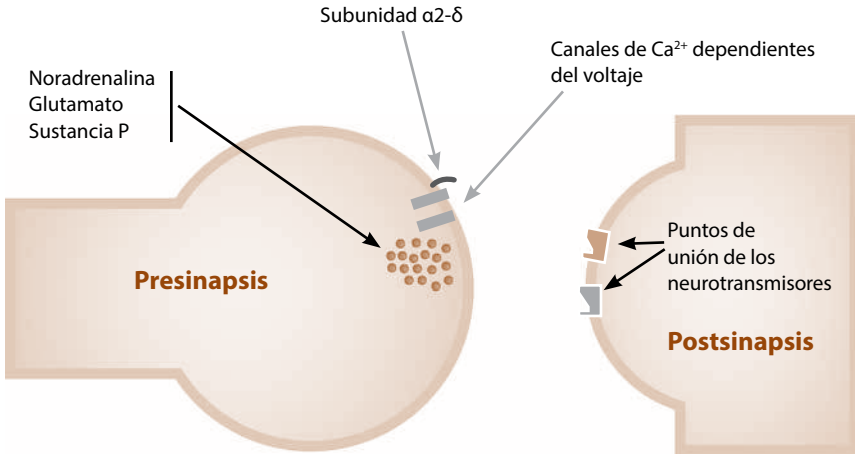


Figura 2. Unión de la gabapentina a la subunidad α2-δ de los canales de calcio voltaje dependientes.

Uso clínico

La GBP fue estudiada originalmente como terapia adjunta en crisis parciales (simples o complejas), con o sin generalización secundaria y refractarias a los fármacos antiepilépticos (FAEs) tradicionales. La GBP fue aprobada por la FDA como terapia adjunta en pacientes mayores de 12 años con crisis parciales sin y con generalización secundaria en enero de 1994, y también en el mismo año fue aprobada para el tratamiento de crisis parciales en niños de 3 a 12 años.

Los estudios iniciales aprobaron su uso exclusivamente en pacientes mayores de doce años de edad[9-12]. En estudios doble-ciego, con dosis diarias de GBP de 900 a 1800 mg fue comparada con placebo. Se encontró una reducción en la frecuencia de las crisis de aproximadamente 30%, con clara tendencia a mayor efecto en los pacientes que recibieron dosis mas altas.

Estudios que utilizaron dosis mas altas (de 2400 a 3600 mg diarios) mostraron un beneficio adicional en el control de crisis, con buena retención del efecto terapéutico a lo largo del tiempo. Es bastante probable que para nuestros pacientes, las dosis necesarias para obtener el efecto terapéutico máximo, se ubiquen entre 3.600 mg y 4.800 mg[13].

En los pocos estudios realizados en niños con crisis parciales, la terapia adjunta con GBP mostró resultados similares a los encontrados en adultos[14,15].

La GBP no mostró superioridad al placebo en un estudio de epilepsias generalizadas refractarias y no es eficaz en crisis mioclónicas y crisis de ausencia[16].

En el anciano no solo aumenta la incidencia de epilepsia, sino es una población especial al coexistir otras condiciones mórbidas y necesidad de politerapia, además de las modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia del sistema nervioso central (SNC), por lo que debido a la excelente tolerabilidad y el perfil farmacocinético de la GBP, su uso es particularmente atractivo en pacientes ancianos y en quienes tienen múltiples problemas clínicos que ameritan la administración de diversos medicamentos.

La GBP tiene un nivel de evidencia A, como monoterapia inicial en adultos mayores de 65 años con crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria[16]. La GBP tiene un nivel de evidencia C, como monoterapia inicial en adultos con crisis parciales simples o complejas, con o sin generalización secundaria[17,18]. La GBP tiene un nivel de evidencia D, como monoterapia inicial en niños con epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centro temporales[19], y también en adultos con crisis tónico-clónicas generalizadas[17].

Farmacocinética

Tabla 1. Características farmacocinéticas de la gabapentina

Absorción	Biodisponibilidad depende de la dosis 70% para dosis ≤ 1800 mg/día 35% para dosis ≥ 3600 mg/día Tmax 2 – 3 horas Absorción a través de un transporte facilitado para L-aminoácidos el cual se satura con dosis altas No influenciada por la comida
Distribución	Unión a proteinas insignificante Volumen de distribución = 0.65 – 1.04 L/Kg Coeficiente de partición en el cerebro = 0.8
Metabolismo	No se conocen metabolitos No produce inducción de enzimas hepáticas No produce inhibición de enzimas hepáticas No produce autoinducción
Eliminación	T ½ = 7 – 9 horas (es mayor en el tejido nervioso porque se acumula) Se excreta intacta en la orina en proporción al clearance de creatinina
Interacciones Droga – Droga	La GBP No altera los niveles de los otros FAEs La GBP No afecta la eficacia de los ACOs Los otros FAEs no alteran los niveles de GBP El hidroxido de aluminio/hidroxido de magnesio (antiácidos) disminuyen su absorción La cimetidina disminuye ligeramente su excreción
Rango terapéutico	Mínimo 2 – 5 µg/ml Máximo ≥ 20 µg/ml
Indice terapéutico	≥ 10

Las excelentes características farmacocinéticas de la GBP hacen que este fármaco sea de fácil manejo, con grandes ventajas para ser utilizada en diversas situaciones clínicas.

Considerando la vida media de la GBP, se recomienda que se administre en tres tomas diarias, pero como en modelos animales se ha demostrado que la GBP se acumula en el tejido nervioso, algunos autores sugieren que en determinadas situaciones la GBP puede ser administrada en dos tomas diarias.

Como el sistema de transporte facilitado para la absorción intestinal de la GBP es saturable, su absorción a dosis altas (mayores de 3.600 mg/día), se hace de forma no lineal y se recomienda que se administre en cuatro tomas diarias cuando la dosis sea mayor a los 4.800 mg diarios.

La GBP no se une a las proteínas plásmaticas. No existe relación entre los niveles séricos y el efecto terapéutico, por lo que la monitorización de niveles séricos de GBP no se emplea en la práctica clínica, y el control se realiza a través de la respuesta terapéutica y la aparición de efectos adversos.

La GBP no es metabolizada en el organismo, siendo excretada por el riñon en su forma activa. La dosis debe ser ajustada según la depuración de creatinina en pacientes con insuficiencia renal, reduciéndola a la mitad si la depuración de creatinina está entre 30-60 ml/min; a un cuarto si está entre 15-30 ml/min y a un octavo si la depuración de creatinina es menor de 15 ml/min.

La GBP se elimina con la hemodialisis, por tanto se recomienda una dosis de inicio de 300 a 400 mg al iniciar la hemodialisis y 200 a 300 mg después de cada cuatro horas de la hemodialisis.

La ausencia de metabolización hepática y la falta de unión a proteínas séricas, le confieren a la GBP una ventaja para su uso por la ausencia de interacción con otros fármacos antiepilépticos y otras drogas en general, lo que la hace particularmente más fácil de asociar a otros FAEs u otros medicamentos que el paciente se encuentre recibiendo por otros problemas médicos como cancer, SIDA, etc,. Así también, su potente efecto analgésico, le atribuye a la GBP ser un fármaco de elección en pacientes diabéticos con dolor neuropático y en la neuralgia post herpética[20-22]. Existen algunos estudios sobre el efecto benéfico de la GBP en síntomas de ansiedad (generalizada, pánico y fobias) y trastornos del humor.

Como la GBP no tiene ningún efecto sobre el higado, se considera un fármaco de elección en pacientes con porfiria intermitente aguda.

Formas de administración

La GBP está disponible en capsulas de 100, 300 y 400 mg, tabletas de 600 y 800 mg, y solución oral (50mg/ml). La titulación para alcanzar dosis mínimas con eficacia clínica (900 a 1200 mg/día) se puede realizar de forma relativamente rápida en dos a tres días (por ejemplo iniciar con 300 mg/día y aumentar 300 mg cada día hasta llegar a 900 mg/día), siendo generalmente bien tolerada. En caso que se observen efectos adversos (especialmente somnolencia), se sugiere realizar la titulación de forma lenta, considerando la torelabilidad del paciente y de esta forma minimizar los efectos adversos (por ejemplo iniciar con 300 mg/día y aumentar la dosis cada 4-7 días hasta llegar a 900 mg/día). En determinadas situaciones clínicas, en las que se desea un rápido control de crisis, se puede llegar a dosis de 4.800 mg/día o más en dos a tres días, con la probable aparición de efectos adversos como costo ante la necesidad de obtener un efecto terapéutico en corto tiempo.

En niños de 3 a 12 años de edad, la dosis de inicio es de 10-15 mg/kg por día dividido en tres dosis, hasta llegar a 25-35 mg/kg por día en niños mayores de 5 años y 40 mg/kg por día en niños de 3 a 4 años. Dosis hasta 50 mg/kg por día han sido bien toleradas en los estudios clínicos realizados.

En el adulto mayor y en los enfermos renales, la dosis total del fármaco debe ajustarse en proporción al clearance de creatinina como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Dosis de la gabapentina en adultos según la función renal

Función renal Clearance de creatinina mL/min	Dosis diaria total mg/día	Régimen de dosificación
≥ 60	900 - 3.600	La dosis diaria total debe administrase en tres tomas (TVD)
> 30 - 59	400 - 1.400	La dosis diaria total debe administrase en dos tomas (DVD)
> 15 - 29	200 - 700	La dosis diaria total debe administrarse en una sola toma al día (OD)
15	100 - 300	La dosis diaria total debe administrarse en una sola toma al día (OD) Si el clearance de creatinina es menor de 15 mL/min, la dosis diaria total debe ajustarse en proporción al clearance de creatinina
Hemodialisis	125 - 350	Los pacientes en hemodialisis deben recibir una dosis de mantenimiento y una dosis adicional 4 horas posterior a cada hemodialisis

Efectos adversos

La GBP es bien tolerada. La incidencia de efectos adversos es baja, son generalmente leves y transitorios, desapareciendo con el tiempo. Los efectos adversos más comunes son síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) como somnolencia, ataxia, mareo, fatiga, nistagmo y temblor, los cuales se presentan en el 10-20% de los pacientes. Existe reporte de casos de agitación psicomotora, labilidad emocional e irritabilidad en niños que reciben GBP, describiendo un cuadro bastante similar a lo observado con el uso de fenobarbital, y el cual se revierte tan pronto se suspende el tratamiento. Otro efecto secundario de la GBP es la ganancia de peso, aspecto que parece depender de respuestas individuales en cada paciente según el conocimiento actual sobre las bases biológicas involucradas en la obesidad, pero que se debe tomar en cuenta a la hora de seleccionar el FAE considerando la importancia que tiene el peso para el paciente, así como los riesgos y beneficios de la GBP para el paciente.

Como se comentó previamente, la intensidad y frecuencia de los efectos adversos puede ser minimizado con una titulación más lenta. En los estudios realizados con GBP, la tasa de abandono por efectos adversos es mas baja que lo reportado con otros FAEs tradicionales y de segunda generación.

La GBP, así como se observa con los otros FAEs, puede provocar ideación y pensamiento suicidad en 1 de cada 500 pacientes que lo reciben.

La presentación de reacciones ideosincráticas con la GBP es extremadamente raro. La incidencia de reacciones cutáneas es bastante inferior a lo descrito con otros FAEs. No se ha reportado hasta la fecha (con mas de un millón de pacientes expuestos), casos de reacciones de hipersensibilidad graves, como el Síndrome de Stevens-Jonhson. Es importante recordar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre y linfadenopatías, pueden aparecer antes que el rash sea evidente, en cuyo caso el paciente debe ser evaluado inmediatamente y si no se encuentra otra etiología que explique los signos y síntomas, debe descontinuarse la GBP.

Carcinogénesis y Mutagénesis

La GBP produce un aumento en la incidencia de adenomas de células acinares y carcinomas en el páncreas de ratas masculinas, pero no en ratas de sexo femenino o en ratones, en los estudios oncogénicos con dosis de 2.000 mg/kg que producen una concentración plasmática 14 veces mayor de la obtenida en humanos con una dosis de 2.400 mg/día. Se desconoce la relevancia en el ser humano de estos tumores de células acinares pancreáticas en la rata masculina, particularmente considerando que los tumores ductales mas que los de las células acinares, son la forma predominante de cáncer de páncreas en el humano.

La GBP no tiene potencial genotóxico y no induce aberraciones en la estructura cromosómica en células de mamíferos *in vitro* o *in vivo*, tampoco induce la formación de micronúcleos en la médula ósea del hamster.

Teratogenicidad

No existen estudios sistemáticos sobre el potencial teratogénico de la GBP en seres humanos. En modelos animales (ratas y ratones) en los que se emplearon dosis de 2.000 mg/kg, se observó un retraso en la osificación esquelética, pero no en el peso corporal total. El uso de dosis 25 a 50 veces mayor que las empleadas en seres humanos, provocaron hidronefrosis e hidrouréteres, pero no otras malformaciones. No se ha demostrado que la GBP tenga algún efecto mutagénico en ensayos *in vitro*.

La información disponible hasta la fecha sugiere que la GBP tiene un bajo riesgo teratogénico, sin embargo como no se han realizado estudios adecuados y bien controlados para establecer la seguridad de la GBP en la mujer embarazada, se recomienda su uso durante la gestación solo si el beneficio sobre la madre supera los riesgos sobre el feto.

Reproducción

Es estudios de reproducción y fertilidad en ratas, empleando dosis de GBP hasta 2.000 mg/kg, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad, intervalo precoital, tasa de embarazos, duración de la gestación, parto, comportamiento para la cría/cuido y lactación.

Comentarios

La GBP es eficaz en el tratamiento de crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria como terapia de adición y monoterapia inicial, esto último particularmente en el anciano, en donde se econtró un nivel de evidencia A para su uso junto con la lamotrigina. Está aprobado su uso por la FDA como terapia de adición en crisis parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria en niños de 3 a 12 años de edad. Sus principales ventajas son su perfil farmacocinético y tolerabilidad, siendo una opción atractiva para el tratamiento de este tipo de crisis en pacientes ancianos, y en pacientes que requieren la administración de diversos medicamentos por otras enfermedades de base. Su principal desventaja es la necesidad de administrar tres tomas diarias lo que dificulta la adherencia al tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel alpha(2)delta subunits. Structure and gabapentin binding. Molecular Pharmacol. 2001;59:1243-8.
2. Lanneau C, Green A, Hirst WD, et al. Gabapentin is not a GABA-B receptor agonist. Neuropharmacology. 2001;41:965-75.
3. Jensen AA, Mosbacher J, Elg S, et al. The anticonvulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors. Molecular Pharmacol. 2002;61:1377-84.
4. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. Mechanisms of gabapentin. Epilepsy Res. 1998; 29(3):233 49.

5. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. J Biol Chem. 1996;271(10):5768-76.
6. Belliotti TR, Capiris T, Ekhato IV, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. J Med Chem. 2005;48:2294-307.
7. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res. 2007;73:137-50.
8. Su TZ, Feng MR, Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. J Pharmacol Exp Ther. 2005;313:1406-15.
9. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin and partial epilepsy. Lancet. l990;335:1114-7.
10. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, et al. Double blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. Epilepsia. 1991; 32:539-42.
11. US Gabapentin Study Group n. 5. Gabapentin as add on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind, placebo controlled, parallel group study. Neurology. 1993;43:2292-8.
12. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, et al. Gabapentin add on therapy with adaptable doses in 610 patients with partial epilepsy: an open observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. Seizure. 1998;7:55-62.
13. Wilson AE, Sills GJ, Forrest G, et al. High dose gabapentin in refractory partial seizures: clinical observations in 50 patients. Epilepsy Res. 1998;29:161-6.
14. Khurana DS, Riviello J, Helmers S, et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. J Pediatr. 1996;128: 829-33.
15. Appleton R, Besag F, Kennedy C, et al. An audit of children referred with suspected epilepsy. Seizure. 1998;7(6):489-95.
16. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, et al. Gabapentin in generalized seizures. Epilepsy Res. 1996;25:191-7.
17. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepina. Neurology. 2005;64:1868-73.
18. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2002;43:993-1000.
19. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:1000-15.
20. Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM, et al. Gabapentin monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia. 1998;39(suppl. 6):163.
21. Schmidt B. Gabapentin. Clinical efficacy and use in other neurological disorders. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 344-53.
22. Curran MP, Wagstaff AJ. Gabapentin in postherpetic neuralgia. CNS Drugs. 2003;17(13):975-82.
23. Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013;27(3):268-83.

15

Pregabalina
Sucedáneo de la gabapentina con mayor eficacia en crisis parciales

Valentín Sainz Costa

Profesor de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

La pregabalina (PGB) *(Figura 1)* es un aminoácido relacionado con el GABA, cuya estructura molecular es similar a la gabapentina (GBP), sin embargo no actúa directamente sobre los receptores GABA ni se une a sus transportadores.

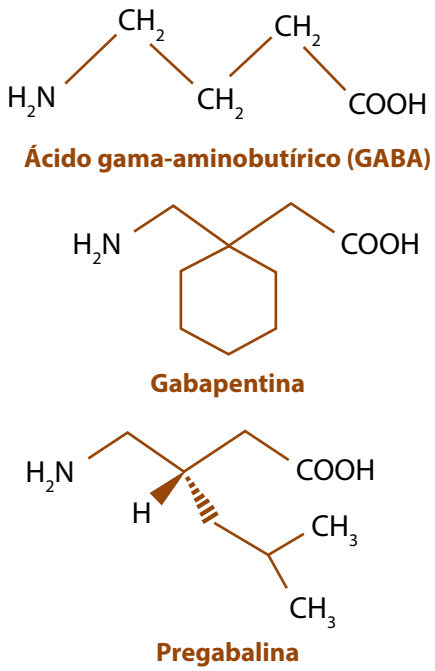


Figura 1. Estructura química de la pregabalina comparada con el (GABA) y la gabapentina.

La PGB fue desarrollada por el químico médico Richard Bruce Silverman de la Northwestern University de los EE.UU. Fue aprobada en la UE en el 2004; y la FDA dio su aprobación para su uso en epilepsia, neuropatía diabética dolorosa y neuralgia post-herpética en diciembre de 2004; apareció en el mercado americano en octubre de 2005; en junio de 2007 la FDA aprobó su uso para el tratamiento de la fibromialgia.

Mecanismos de acción

La PGB se une a la sub-unidad α2-δ, una proteína auxiliar del canal de calcio dependiente de voltaje *(Figura 2)* tipo L y N en el sistema nervioso central (SNC), reduciendo el influjo de calcio en el terminal neuronal y como consecuencia disminuye la liberación de neurotransmisores (glutamato, noradrenalina y sustancia P) lo que determina su efecto analgésico, ansiolítico y antiepiléptico. La PGB no tiene efecto sobre la liberación, síntesis y degradación del GABA. Ni ejerce su acción sobre los receptores GABA-A ni GABA-B; tampoco es metabolizada en GABA[1-4].

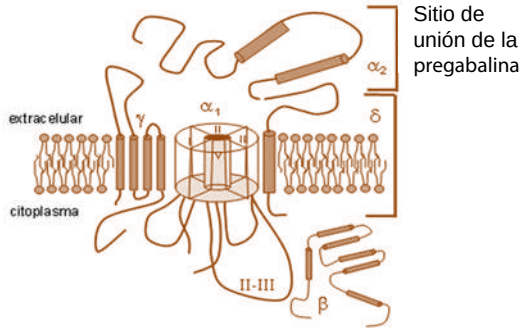


Figura 2. Sitio de unión de la pregabalina en la subunidad α2-δ del canal de calcio voltaje dependiente.

Acción en modelos animales

La PGB fue eficaz en los siguientes modelos animales de crisis focales:

- Electrochoque máximo, impidiendo la ocurrencia de crisis tónicas extensoras en ratones.
- Crisis comportamentales y electroencefalográficas en ratones con kindling hipocampal.
- Aumento del umbral epileptogénico en animales genéticamente susceptibles a crisis (ratones audio génicos DBA/2).
- Aumento del umbral epileptogénico para crisis clónicas desencadenadas por pentilenotetrazol, un agente convulsivante.

En estos modelos animales, PGB fue dos a dieciocho veces más potente que GBP. Así y todo, PGB no redujo la frecuencia de crisis de ausencia espontaneas en ratones con epilepsia de ausencia de Estrasburgo (GAERS-Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg). Los datos en animales, por lo tanto, fueron consistentes con una posible eficacia de la PGB en crisis parciales[1-4].

Farmacocinética

Absorción: La PGB muestra un excelente perfil farmacocinético tras su administración oral. Biodisponibilidad mayor al 90% con Tmáx en 1 hora. Se absorbe rápido y completamente cuando se administra con el estómago vacío; su absorción disminuye cuando se administra con los alimentos disminuyendo la Cmáx en un 25-30% y con un retraso en la Tmáx a 2.5 horas, sin embargo no tiene un efecto clínico significativo sobre la cantidad absorbida. El transporte del fármaco en el intestino y en la BHE se realiza a través del sistema transportador L, responsable del transporte de grandes aminoácidos de forma no saturable por lo que la concentración plasmática de PGB es proporcional a la dosis administrada. Tiene un nivel plasmático estable en 24 a 48 horas.

Distribución: en animales la PGB atraviesa la BHE, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En humanos el volumen de distribución después de una dosis oral es 0.56 L/kg y NO se une a proteínas.

Metabolismo: en humanos la PGB sufre un metabolismo insignificante. Aproximadamente un 98% es recuperado en orina sin cambios. La N-metil pregabalina es su principal metabolito. No es un fármaco que induzca o inhiba enzimas del citocromo P450 (Tabla 1).

Tabla I. Características farmacocinéticas de la pregabalina

Características químicas	
Fórmula	$C_8H_{17}NO_2$
Peso molecular	159.23 gol^{-1}
Nombre	(*S*)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid
Características farmacocinéticas	
Biodisponibilidad	=90%
Unión a proteínas	No
Vol. Distribución	0.56 lt/kg
Metabolismo	Insignificante (<2%)
Tmax	1 hora
Vida media	5-6.5 horas (adulto sano)
Excreción	Renal como droga inalterada (98% da dosis administrada)

Excreción: se elimina de la circulación sistémica principalmente por vía renal. El aclaramiento renal de la PGB es 73 mL/minuto (Tabla 2).

No se han demostrado interacciones farmacocinéticas con PGB in vivo. Su fabricante reportó algunas interacciones farmacológicas potenciales con opioides (PGB es sinergista con opioides en bajas dosis), benzodiacepinas, barbitúricos, etanol y otras drogas que deprimen el SNC.

Los alimentos y GBP reducen la Cmax de PGB, mas no alteran la exposición total al fármaco. No tiene interacciones con contraceptivos orales, diuréticos, hipoglucemiantes orales e insulina, etanol, oxicodona y lorazepam. La PGB tiene una farmacocinética lineal y previsible con las variaciones de las dosis.

Tabla 2. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo con la función renal

Aclaramiento de Creatinina (mL/min)	Dosis diaria total de pregabalina	Posología	
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
= 60		600	DVD o TVD
= 30 a < 60		300	DVD o TVD
= 15 a < 30		150	DVD o TVD
< 15		75	OD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)	25	100	Dosis única
TVD: tres veces al día; DVD: dos veces al día; OD: una vez al día. La dosis diaria total debe dividirse en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados. La dosis complementaria es una única dosis adicional.			

Eficacia

Los estudios realizados hasta este momento sugieren eficacia en adultos con crisis parciales refractarias al tratamiento con otros FAEs[6]. Se realizaron tres estudios (1008-009, 1008-011 e 1008-034) doble-ciegos, randomizados, controlados con placebo, que implicaron 758 pacientes adultos, de 12-75 años de edad (media 38 años), con una duración promedio de la epilepsia de 25 años. La PGB fue incluida en el esquema terapéutico utilizado durante el período basal. Por otro lado, 294 pacientes recibieron placebo. El criterio de inclusión en estos estudios exigía una refractariedad de las crisis a uno o dos FAEs en dosis máximas toleradas. A pesar de esto, 27% de los 758 pacientes recibían apenas un FAE, en cuanto 50% recibían dos y 23%, tres FAEs en dosis efectivas. A pesar del tratamiento, estos pacientes continuaban presentando, un promedio de 24 crisis parciales con o sin generalización secundaria al mes. Estos datos nos permiten concluir que se trataban de pacientes con epilepsia parcial muy refractaria.

En los diferentes estudios, la PGB fue utilizada a las dosis de 50-600 mg/día, en dos o tres tomas diarias, sin titulación de dosis o apenas con titulación breve de una semana.

Metodología

El parámetro primario de eficacia fue la Response Ratio (R Ratio), relación que mide el cambio porcentual de la frecuencia de las crisis en relación al período basal, o sea, cuanto mejoro en la frecuencia de las crisis.

Esta fórmula puede ser expresada como:

$$\frac{T-B}{T+B} \times 100$$

En la cual, T= frecuencia de crisis durante el tratamiento y B= frecuencia de crisis en el período basal.

Valores negativos de esta relación indican reducción en la frecuencia de las crisis. Así, si un paciente presentaba 10 crisis/mes y pasó a presentar cinco, tenemos:

$$\frac{5-10}{10+5} \times 100 = -\frac{5}{15} \times 100 = -33$$

El score –33 indica, por tanto, una reducción de 50% de las crisis. La R Ratio es luego transformada en porcentaje de crisis con relación al período basal.

Parámetros secundarios de eficacia incluirán la Response Rate (R Rate), o sea, el porcentaje de pacientes con ≥ 50% de reducción de crisis con el tratamiento, es decir, el número de pacientes libres de crisis por 28 días (el criterio utilizado, fue que ningún paciente podría estar sin crisis durante cuatro semanas para ser incluido en el estudio) y el número de pacientes sin crisis por lo menos seis meses en el período de extensión.

Resultados

La Figura 3 muestra la R Rate de los tres estudios. La dosis de PGB que resultó efectiva fue de 150 a 600 mg/día. No hubo diferencias significativas entre la administración en dos o tres tomas al día. El porcentaje medio de reducción en el número de crisis en relación al período basal es la Response Ratio. La R Rate fue de 43-51% entre los pacientes que recibieron PGB a una dosis de 600 mg/día. A dosis de 50 mg/día no mostro eficacia. Estos resultados muestran que, para el tratamiento como fármaco adyuvante en crisis parciales, la dosis de PGB debe estar entre 150 y 600 mg/día.

Por otro lado, hasta 17% (15 de 89 pacientes que recibieron PGB 600 mg) estuvieron libres de crisis por lo menos 28 días posterior al inicio del tratamiento[7], en cuanto a largo plazo, 12% de los pacientes estuvieron libres de crisis por seis meses o más[8]. El efecto de la adición de PGB es rápido, siendo observado al segundo día de tratamiento. Este es un atributo importante de este nuevo FAE[9].

Cuando fueron comparadas las dosis de 150, 300 y 600 mg al día, fue verificado el aumento de la eficacia con dosis mayores y con 600 mg/día, PGB fue superior al placebo en control de estos tres tipos de crisis: parciales simples, parciales complejas y tonico-clónicas generalizadas[10] (Tabla 3).

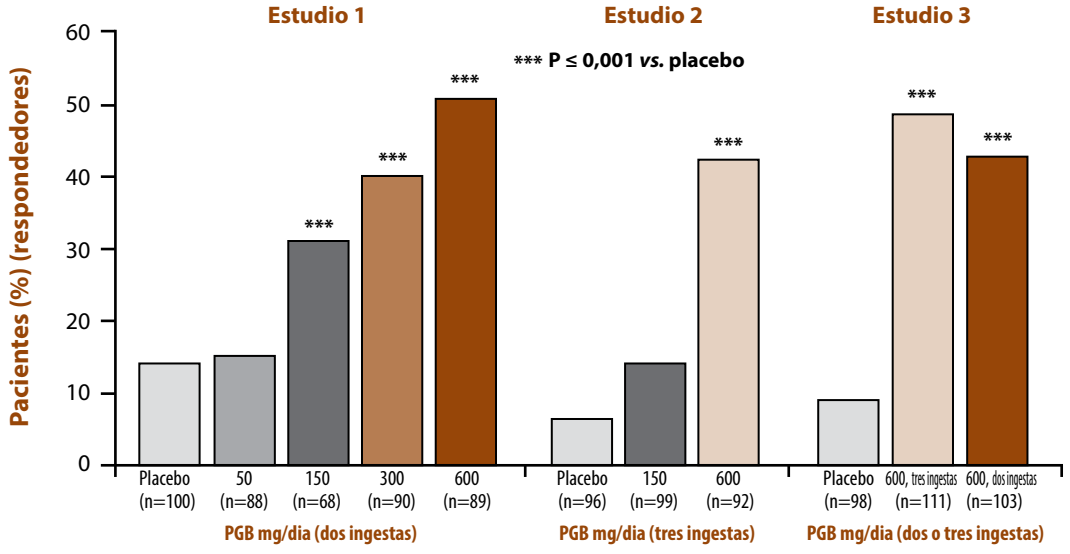


Figura 3. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento con pregabalina (Responder Rate).

Tabla 3. Ensayos clínicos comparativos de pregabalina frente a placebo como adyuvante en politerapia

Primer (os) autor(es) (año)	Número de pacientes (edad en años)	Situación basal	Diseño del estudio	Tratamiento en mg/día (duración)	Variable primaria de eficacia	Resultado: QR (frecuencia de crisis con relación a la situación basal)
French et al.[11]	453 (12-70)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias a otros FAEs (al menos seis crisis en las ocho semanas previas)	PGB en relación a PBO adicionado al tratamiento previo con FAEs. Randomizado, doble-ciego y paralelo	PGB 50 PGB 150 PGB 300 PGB 600 PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 50: - 6* (↓ 12%) PGB 150: - 21* (↓ 34%) PGB 300: - 28* (↓ 44%) PGB 600: - 37* (↓ 54%) PBO: - 4 (↓ 4%)
Arroyo[12]	287 (17-73)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias a otros FAEs (al menos tres crisis en las cuatro semanas previas)	PGB en relación a PBO adicionado al tratamiento previo con FAEs. Randomizado, doble-ciego y paralelo	PGB 150 PGB 600 PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 150: - 11,5* (↓ 20,6%) PGB 600: - 31,4* (↓ 47,8%) PBO: + 0,9 (↑ 1,8%)
Beydoum[13]	312 (17-82)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias a otros FAEs (al menos seis crisis en las ocho semanas previas)	PGB en relación a PBO adicionado al tratamiento previo con FAEs. Randomizado, doble-ciego y paralelo	PGB 600 (dos ingestas) PGB 600 (tres ingestas) PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 600 (2): - 28,4* (↓ 44,3%) PGB 600 (3): - 36,1* (↓ 53%) PBO: + 0,6 (↑ 1,2%)
Elger[14]	341 (18-78)	Crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias a otros FAEs (al menos cuatro crisis en las seis semanas previas)	PGB en relación a PBO adicionado al tratamiento previo con FAEs. Randomizado, doble-ciego y paralelo	PGB 600 (dos ingestas) PGB 150 a 600 (dosis flexible) PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 600 (2): - 32,7* (↓ 49,3%) PGB 150 a 600: - 21,5* (↓ 35,4%) PBO: - 5,6 (↓ 10,6%)

PGB Pregabalina; PBO Placebo: FAE Fármaco antiepiléptico: CR Cociente de respuesta: a P< 0,001.
* Diferencia estadísticamente significativa comparada a PBO.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la PGB son semejantes a los de la GBP y los más comunes fueron observados al inicio del tratamiento y relacionados a la dosis. Los más comunes estuvieron relacionados con el sistema nervioso y comprendieron: mareo (verificado en 28,9%), somnolencia (20,8%) y ataxia (13,2%). Mareo y somnolencia son efectos iniciales observados principalmente con dosis superiores a 150 mg/día. La intensidad de estos efectos fue descrita como discreta a moderada. Ganancia de peso justificó la descontinuación del tratamiento en tres de los 758 pacientes y no se observó ningún efecto adverso serio.

Mioclonías de intensidad leve fueron relatadas como efecto adverso por cuatro de 19 pacientes activamente interrogados, tratados con PGB a una dosis de 50 a 600 mg. Su intensidad tenía relación con la dosis y se obtuvo mejoría con la reducción de la dosis[15]. Considerada una reacción rara (incidencia < 2% del total de pacientes) las mioclonías no presentaron correlación electroencefalográfica. Entre los efectos adversos verificados en los tres estudios figuran edema (relacionado con la dosis), ambliopía y diplopía. Exámenes oftalmológicos fueron realizados en estos pacientes no habiendo sido constatada alteración en el campo visual[16].

- Muy comunes (>10% de los pacientes): mareo y somnolencia
- Comunes (1-10% de los pacientes): trastornos visuales (visión borrosa, diplopía), ataxia, disartria, temblor, letargia, fallas de memoria, euforia, constipación, boca seca, edema periférico, pérdida o disminución de la libido, disfunción eréctil, ganancia de peso.
- Infrecuentes (0.1-1% de los pacientes): depresión, confusión, agitación, alucinaciones, mioclonías, hipoestesia, hiperestesias, taquicardia, salivación excesiva, sudoración, rash, calambres, mialgias, artralgias, incontinencia urinaria, disuria, trombocitopenia, litiasis renal.
- Raros (<0.1% de los pacientes) neutropenia, hipotensión, hipertensión, pancreatitis, disfagia, oliguria, rabdomiolisis, conductas suicidas, anorgasmia, secreción inapropiada de hormona antidiurética, bloqueo atrio ventricular (Tabla 4)[17-19].

Tabla 4. Efectos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento con pregabalina en los estudios de seguridad y eficacia controlados, doble ciego, en pacientes con epilepsia

	Frecuencia de presentación en los ensayos clínicos [tratados (%)]		Abandono del ensayo por el evento adverso (%)		Incidencia global según el protocolo
	PGB	PBO	PGB	PBO	
Mareo	28,9*	10,5	5,3	0,3	> 10
Somnolencia	20,8*	10,9	3,3	0,0	> 10
Ataxia	13,2*	4,1	3,0	0,3	1 a 10
Astenia	11,2	8,2	1,8	0,3	0,1 a 1
Aumento de peso	10,4*	1,4	0,4	0,0	1 a 10
Lesiones accidentales (caídas)	9,9*	5,4	0,9	0,0	0,1 a 1
Cefalea	9,1	11,6	1,2	0,0	_
Ambliopía (visión borrosa)	9,0*	4,4	1,6	0,0	1 a 10
Diplopía	8,4	3,7	1,6	0,7	1 a 10
Temblor	7,5*	3,7	1,5	0,0	0,1 a 1
Alteraciones del pensamiento (dificultades de concentración)	7,0	2,0	1,3	0,0	1 a 10

* Diferencia estadísticamente significativa comparada a PBO.

Ventajas

- El inicio de acción con PGB es rápido.
- La PGB es más eficaz que la GBP.
- En cuanto a la dosis mínima eficaz de GBP es de 900 mg/día, la de PGB es de 150 mg/día.
- Dosis de PGB de hasta 600 mg/día son bien toleradas.
- La administración en dos tomas por día facilita la adhesión a la terapia.
- El perfil farmacocinético de la PGB es excelente: absorción satisfactoria, ausencia de metabolismo, unión a proteínas o interacciones con otras drogas[20].
- La dosis inicial sugerida es de 150 mg/día.
- No es necesaria la titulación.
- PGB en estudios de adición en pacientes adultos con crisis parciales refractarias generó reducción en la frecuencia de crisis ≥ 50% en 50% de los pacientes y hasta 12% de los pacientes tuvieron sus crisis completamente controladas por un período igual o superior a seis meses.

Indicaciones

- Terapia adyuvante para crisis focales con o sin generalización secundaria en adultos.
- Se ha destacado su utilidad en pacientes con crisis focales secundarias a neoplasias[21]o complicaciones neurológicas del SIDA debido a la ausencia de interacciones farmacocinéticas con los antineoplásicos y antirretrovirales[22].
- Dolor neuropático en neuropatía diabética y neuralgia post-herpética.
- Desorden generalizado de ansiedad[23].
- Fibromialgia[2].
- Tratamiento para la dependencia de alcohol y benzodiacepinas[19,2].
- Misceláneos: se han publicado experiencias clínicas con pregabalina en temblor esencial, síndrome de piernas inquietas, profilaxis de migraña en adultos, síndrome de colon irritable, trastorno bipolar e insomnio, sin embargo no existe la aprobación para estas indicaciones por los órganos internacionales competentes a tal fin[24-27].

Posología

Iniciar con un a dosis de 150 mg/día dividido en dos o tres tomas diarias. Incrementar a 300 mg/día luego de 3 a 7 días en función de la respuesta y tolerabilidad. Proseguir de igual forma hasta una dosis máxima de 600 mg/día.

Este esquema es válido tanto en epilepsia como en dolor neuropático y trastorno de ansiedad generalizado.

Ajuste en pacientes con insuficiencia renal.

Interrupción en forma gradual en un plazo mínimo de una semana.

No está recomendada en niños menores de 12 años ni en adolescentes de 12 a 17 años debido a la escasa data de seguridad y eficacia.

Precauciones

- En ancianos se debe realizar un ajuste debido a la disminución de la función renal
- No debería ser utilizado durante el embarazo y la lactancia salvo que su beneficio lo justifique ya que se han reportado potenciales efectos teratogénicos en ratones, sin embargo la evidencia sugiere que puede ser seguro durante la lactancia[28-30].
- Ajuste de hipoglucemiantes en diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con PGB.
- Riesgo de accidentes por mareo y trastornos de consciencia con PGB.
- Cautela ante trastornos visuales con la PGB.
- Existen síntomas de retirada tras la interrupción de la PGB.
- Riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes mayores de 65 años con función cardiovascular comprometida.
- Precaución ante intolerancia a la lactosa.

Conclusiones

La pregabalina es una molécula estructuralmente similar a la gabapentina pero supera sus bondades farmacocinéticas y tiene mayor potencia y efectividad comprobada en el control de las crisis parciales con o sin generalización secundaria; de especial utilidad en pacientes polimedicados y en epilepsias sintomáticas a tumores cerebrales; por otro lado se le ha reconocido eficacia para el tratamiento de otras entidades como son neuropatía diabética dolorosa y neuralgia post-herpetica, fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizada, el síndrome de piernas inquietas, etc. Debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca.

Referencias bibliográficas

1. Kugler AR, Robbins J, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
2. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):1019-29.
3. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res. 2007;73(2):137-50.
4. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9(1):105-15.
5. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. Handb Clin Neurol. 2014;119:417-32.
6. Stefan H, Kugler AR, Anhut H, et al. Pregabalin adjuntive therapy in patients with partial seizures. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
7. Brodie MJ, Kugler AR, Anhut H, et al. Pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures: additional efficacy analyses. Epilepsia. 2002;43(suppl. 7):S186.
8. Uthman BM, Beydoun A, Kugler AR, et al. Long-term efficacy and tolerability of pregabalin in patients with partial seizures. Epilepsia. 2002;43(suppl. 7): S240.
9. Perucca E, Ramsay RE, Robbins JL, et al. Pregabalin demonstrates anticonvulsant activity by the second day. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
10. Greiner MJ, Kugler AR, Lee CM, et al. Pregabalin shows efficacy in reducing simple partial, complex partial, and secondarily generalized seizures. Epilepsia. 2003;44(suppl. 9):S260.
11. French JA, Kugler AR, Robbins JL, et al. Dose-response trial of pregabalin adjuntive therapy in patients with partial seizures. Neurology. 2003;60:1631-7.
12. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. Epilepsia. 2004;45(1):20-7.
13. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. Neurology. 2005;64(3):475-80.
14. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, et al. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia. 2005;46(12):1926-36.
15. Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. Epilepsia. 2001;42(6):790-2.
16. Brigell MG, Carter CM, Smith F, et al. Prospective evaluation of the ophthalmologic safety of pregabalin shows no evidence of toxicity. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
17. Calabrò RS, De Luca R, Pollicino P, et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. Epileptic Disord. 2013;15(3):358-61.
18. Haddad F, Jammal M, Chehwane D, et al. Gait instability revealing a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated to pregabalin. Rev Med Interne. 2012;33(11):e49-51.
19. Scarano V, Casillo R, Bertogliatti S, et al. Incomplete atrioventricular block in a patient on pregabalin therapy. Recenti Prog Med. 2013;104(11):574-6.
20. Ramsay RE, Perucca E, Robbins J, et al. Rapid onset of seizure suppression with pregabalin adjunc-

tive treatment in patients with partial seizures. Epilepsia. 2009;50(8):1891-8.

21. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. Neuro Oncol. 2013 Dec 4 (epub ahead of print).
22. Siddiqi O, Birbeck GL. Current safe treatment of seizures in the setting of HIV/AIDS. Treat Options Neurol. 2013;15(4):529-43.
23. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013;9:883-92.
24. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pilot trial: pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis. 2014;46(2):113-8.
25. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hinson V, et al. Multisite, double-blind, randomized, controlled study of pregabalin for essential tremor. Mov Disord. 2013;28(2):249-50.
26. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD010609.
27. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Zinsmeister AR. Pilot trial: Pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. Dig Liver Dis. 2014;46(2):113-8.
28. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding. Ital J Pediatr. 2013;39:50.
29. Etemad L, Mohammad A, Mohammadpour AH, et al. Teratogenic effects of pregabalin in mice. Iran J Basic Med Sci. 2013;16(10):1065-70.
30. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. Expert Rev Neurother. 2012;12(6):707-17.

16

Lacosamida

Un bloqueador de canales de sodio con perfil farmacocinético próximo a lo ideal

Luis Carlos Mayor

Director de la Clínica de Epilepsia del Departamento de Neurología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia.

Introducción

Los nuevos antiepilépticos ofrecen en general menos efectos secundarios con respecto a los antiepilépticos tradicionales. Este es el caso de la lacosamida (LCM), el cual está aprobado en varios países del mundo (incluida aprobación de la FDA), para ser usado en pacientes con epilepsia de inicio focal. Aunque su mecanismo de acción es sobre canales de sodio, esta medicación lo hace sobre canales de sodio de inactivación lenta. Unas de sus ventajas es la baja unión a proteínas, eliminación en su mayoría renal y pocos efectos secundarios, los cuales son dosis dependiente y más frecuentes cuando se combina con antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio. Una ventaja adicional es la presentación para uso intravenoso para pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

Estructura química

La LCM, conocida como (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide, forma parte de aminoácidos funcionales sintetizados como potenciales medicamentos antiepilépticos[1]. Sus propiedades antiepilépticas son conocidas desde 1980 luego de estudios en animales, empleando moléculas relacionadas con N-acetyl-D,L-alanina benzylamide[2] (Figura 1).

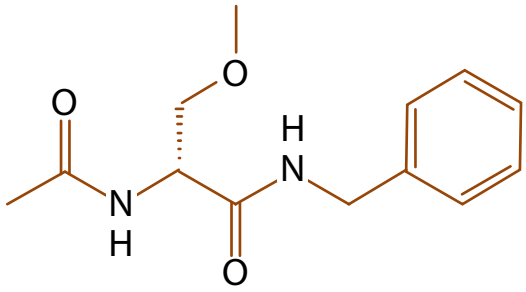


Figura 1. Estructura química de la lacosamida.

Mecanismos de acción

Los canales de sodio tienen inactivación rápida e inactivación lenta. La inactivación lenta es un mecanismo endógeno por medio del cual las neuronas reducen la hiperactividad ectópica, dejando la actividad normal intacta[3]. La LCM, actua en forma selectiva aumentado la acción inhibitoria de los canales de sodio voltaje dependiente de inactivación lenta. Un segundo mecanismo de acción es inhibiendo la proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina (CRMP2), por lo que posiblemente inhibe el crecimiento neuronal que puede ocurrir en epilepsia crónica[1,4,5]. Se cree también que la unión a la a la CRMP2 tiene un efecto protector reduciendo la excitotoxicidad inducida por glutamato, aumentado la eficacia clínica de la LCM[6].

En estudios en ratas, la LCM mostró aumento del umbral convulsivo, disminuyendo la excitabilidad en el estado de mal epiléptico auto-sostenido y disminuyó las crisis epilépticas inducidas[3].

Su eficacia en pacientes con epilepsia fue demostrada en tres estudios fundamentales, realizados en adultos con crisis epilépticas de inicio focal[7].

Indicaciones

Aprobado en la Unión Europea el 3 de septiembre de 2008 y en los Estados Unidos de Norteamérica por la FDA el 29 de octubre de 2008, como medicación coadyuvante en pacientes mayores de 17 años con crisis de inicio focal[2].

La LCM está aprobada en pacientes que tengan crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria, habiendo demostrado ser eficaz en diferentes estudios[2,3,7,8]. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia focal refractaria, se apreció reducción de crisis igual o superior al 50% en 30-40% de los pacientes[6]. Esta mejoría en el control de crisis ha sido reportada igualmente en niños[9,10].

Como ocurre con todos los nuevos medicamentos antiepilépticos su indicación inicial es como terapia coadyuvante en pacientes mayores de 16 o 17 años, y esta es la aprobación que tiene en la mayoría de los países. Sin embargo ha comenzado a ser empleada como monoterapia con buena respuesta terapéutica. Esta última indicación es similar a lo que ya ocurrió, o que viene sucediendo con algunos antiepilépticos nuevos (ej. lamotrigina y levetiracetam), que fueron aprobados unos años antes que la LCM, como medicación coadyuvante y hoy en día están aprobados en monoterapia. Es posible que en poco tiempo la LCM forme parte del grupo de fármacos aprobados como monoterapia de primera línea en crisis focales. La aprobación en menores de 16 o 17 años aún no se ha dado, pero diferentes estudios han mostrado efectividad y seguridad de su uso en niños[9,10].

Con respecto a epilepsias primariamente generalizadas como las crisis tónico-clónicas, no se sabe aun si tiene o no indicación, y solo estudios futuros darán la respuesta.

Aunque no ha sido aprobado su uso en status epiléptico, varias publicaciones han mostrado utilidad en status refractario, cuando otros antiepilépticos disponibles no han sido de utilidad[11-13]. Igualmente ha sido reportada buena respuesta en status epiléptico de difícil control en niños[14].

Presentaciones

Tabletas: 50, 100, 150 y 200 mg. Jarabe 10 mg/ml. Ampollas de 200 mg.

Dosis

La dosis recomendada en adultos es de 200 a 400 mg día, dividida en 2 tomas. Dosis de 600 mg no muestran mayor efectividad pero si más efectos secundarios.

Se recomienda iniciar la titulación con 50 mg cada 12 horas durante 7 días y luego continuar con 100 mg cada 12 horas. En caso de requerirse dosis mayores, se hacen incrementos de 100 mg cada 2 semanas.

Como se comentó, la medicación no ha sido aprobada en niños y no hay una dosis recomendada, sin embargo, según los diferentes reportes la dosis recomendada de inicio sería de 1 mg/kg/día, dividida en dos tomas[6].

En general la medicación es bien tolerada. La LCM está indicada como coadyuvante, por lo que al combinarse con antiepilépticos inhibidores de canales de sodio puede ser frecuente observar efectos secundarios importantes como mareo, nauseas, etc. En estos casos la recomendación es hacer titulación más lenta y disminuir la dosis del antiepiléptico que sea bloqueador de canales de sodio. Con medicamentos como levetiracetam, ácido valproico, topiramato, los efectos secundarios son menores o no se presentan. Una de las combinaciones más recomendadas y que muestra mayor efectividad, es el uso de lacosamida con levetiracetam.

Ampollas

Las ampollas vienen de 200 mg/20 ml (10 mg x ml) para aplicación IV. No requiere de dilución antes de su administración. Son compatibles y estables con cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa al 5% o lactato de Ringer.

Las ampollas están indicadas cuando la vía oral no está disponible como ocurre en pacientes con vómitos, obstrucción intestinal, pacientes con cirugía abdominal, con intubación endotraqueal, etc. Las dosis son las mismas que las tabletas con una relación 1-1[5,15]. Se recomienda administrar la dosis en un periodo de 30 a 60 minutos, aunque aplicaciones más rápidas no han mostrado reacciones adversas.

Dosis en pacientes con falla renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis máxima recomendada en pacientes con falla renal con depuración de creatinina igual o menor 30 ml/min, es de 300 mg día.

La medicación es dializable, por lo que se recomienda administrar un 50% de la dosis diaria después de hemodiálisis.

LCM en pacientes con falla hepática

En pacientes con falla hepática leve o moderada la dosis máxima es de 300 mg día. No se recomienda administrar en falla hepática severa.

Farmacocinética

- Absorción completa luego de administración oral.
- Farmacocinética lineal.
- T_{max}: 1-4 hrs (oral).
- $V_{½}$ ~13 hrs; estado estable en 3 días.
- Biodisponibilidad ~100%.
- Metabolito: O-desmethyl lacosamida. Tmax: 0.5 a 12 horas. Vida media:15-23 horas. No farmacológicamente activo[6].
- Ni los alimentos, ni los antiácidos afectan la absorción.
- Baja variabilidad inter e intra-paciente.
- La medicación no induce ni bloquea el citocromo P450 a dosis terapéuticas[1]. LCM inhibe el CYP2C19 en dosis 30 veces superiores a las usuales[4].
- 20-30% es transformado a O-desmethyl lacosamida via CYP2C19.
- No se han observado diferencias por género o raza.
- 95% se elimina en la orina - (40% sin cambio).
- Desmetilación principal ruta metabólica.
- Baja unión a proteínas (<15%).
- Bajo potencial de interacción medicamento-medicamento.
- Aumento en la concentración plasmática en ancianos, en comparación con pacientes jóvenes (20%), esta diferencia no se considera clínicamente relevante.
- Luego de aplicación IV: $C_{máx}$ 30-60 minutos.

Interacciones medicamentosas

Debido a que la LCM no tiene unión a las proteínas que sea relevante y a que no altera el sistema del citocromo P450, carece de interacción con otras medicaciones, incluyendo los anticonceptivos orales[6].

Efectos secundarios

La LCM no produce alteraciones hematológicas, ni altera el peso, son pocos los efectos secundarios siendo lo más frecuente mareo, cefalea, nauseas, diplopía, inestabilidad en la marcha, vómito[4], siendo el mareo el más frecuente[3]. El mayor porcentaje de efectos secundarios ocurren cuando se hacen titulaciones más rápidas a las recomendadas, con dosis terapéuticas altas (ejemplo: 600mg) y cuando se combina con an-

tiepilépticos bloqueadores de canales de sodio como carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, etc. Se han reportado alteraciones cardíacas tales como, prolongación de intervalo PR (bloqueo de primer grado en < 1%), fibrilación auricular, flutter auricular. No se ha reportado alteración del intervalo QT[2,5]. La medicación tiene una incidencia baja de alteraciones psiquiátricas, reportándose psicosis en solo el 0.3% de los pacientes[3].

Precauciones

Se recomienda tener precaución al administrarse en pacientes con enfermedad cardíaca en especial, trastornos de conducción cardíaca, bloqueo AV de segundo grado, pacientes que toman medicamentos que pueden prolongar el intervalo PR, falla cardíaca o infarto de miocardio[2], así como también en pacientes con intentos o ideación suicida.

Referencias bibliográficas

1. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, et al. Lacosamide: a review of preclinical properties. CNS Drug Reviews. 2007;13:21-42.
2. Asconape J. Epilepsy new drug targets and neurostimulation. Neurol Clin. 2013;3:785-98.
3. Halford JJ, Lapointe M. Clinical perspectives on lacosamide. Epilepsy Curr. 2009;9:1-9.
4. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. Continuum. (Minneap, Minn) 2013;19(3):643-55.
5. Curia G, Biagini G, Perucca E, et al. Lacosamide a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. CNS Drugs. 2009;2(7):555-68.
6. Buck ML, Goodkin HP. Lacosamide for the treatment of seizures in children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2012;17(3):211-9.
7. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia. 2007;48:1308-17.
8. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide. Pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010;24(12):1041-54.
9. Gavatha M, Ionnou I, Papavasiliou AS. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. Epilepsy Behav. 2011;20(4):691-3.
10. Guilhoto LM, Loddenkemper T, Gooty VD, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug resistance focal epilepsy. Pediatr Neurol. 2011;44(6):414-9.
11. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, et al. Intravenous lacosamide. An effective add-on treatment of refractory status epilepticus. Seizure. 2011;20:428-30.
12. Hofler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. Epilepsia. 2013;54(3):393-404.
13. Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. Acta Neurol Scand. 2011;123:142-6.
14. Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, et al. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. Seizure. 2011;20:586-8.
15. Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia. 2008;49(3):418-24.

17

Levetiracetam
Fármaco de amplio espectro y alta seguridad

Loreto Ríos-Pohl

Neuróloga - Infantil. Profesora Adjunta de la Universidad de Chile. Jefe del laboratorio EEG Centro Avanzado Clínica Las Condes (CAE). Liga Chilena Contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Introducción

El levetiracetam (LEV) es un fármaco antiepiléptico (FAE) con licencia para su uso clínico desde el año 2000, cuyas características: ser altamente efectivo, de amplio espectro, muy escasa interacción con otros fármacos, efectos adversos escasos y reversibles... lo han posicionado como uno de los fármacos antiepilépticos con mayor seguridad, siendo considerado como el FAE que probablemente ha venido a hacer un cambio en el tratamiento de las epilepsias similar a lo ocurrido en 1960 con la carbamazepina y ácido valpróico[1].

A diferencia de otros FAE´s, el LEV no es efectivo en modelos animales clásicos de crisis agudas, como son el modelo de electroshock máximo y de pentilentetrazol, tradicionalmente utilizados para la selección de nuevos FAEs, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente. Sin embargo, es efectivo en modelos crónicos de epilepsia, como el *"kindling"*, por lo que se postula que el LEV tendría un rol en la desincronización de redes neuronales sin afectar la neurotransmisión normal, pero evitando la propagación anormal *"burst firing"*, ejerciendo así un efecto neuroprotector en estos modelos[2].

Farmacología

Se considera que el LEV, uno de los "nuevos" FAEs, tiene uno de los mejores perfiles farmacológicos, cuyas características se acercarían al fármaco ideal[3]. Las ventajas más importantes a considerar son: farmacocinética cercana a lo ideal, diferente mecanismo de acción, mínima interacción con otros fármacos, rápido inicio de acción, amplio espectro, posibilidad de uso en todas las edades, efectos adversos mínimos y fácilmente manejables.

Químicamente, no está relacionado con otros FAEs. Su estructura corresponde a un S-enantiómero del etiracetam, estructuralmente similar al piracetam, fármaco prototípico nootrópico (estimulantes de la memoria y potenciadores cognitivos) y potencialmente neuroprotectores. Su fórmula molecular es C8H14N2O2 y su peso molecular es 170.21, siendo altamente soluble en agua (fig. 1).

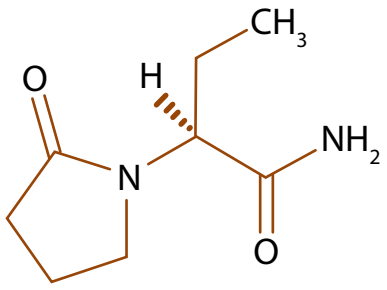


Figura 1. El levetiracetam. Es la fórmula levógiro (-) (S)-α-etil-2-oxo-1-pirrolidina-acetamido. De ahí el nombre de la molécula de levetiracetam.

Su mecanismo de acción aún no es totalmente claro, sin embargo se sabe que:

- Afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2}+ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2}+ tipo N y reduce la liberación de Ca^{2}+ de la reserva intraneuronal.
- Invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y ß-carbolinas.
- Se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A) involucradas en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores[4,5]. Esto induciría una alteración funcional, reduciendo la fusión de vesículas sinápticas a la membrana, disminuyendo la liberación de neurotrasmisores en la unión sináptica, provocando el consecuente efecto antiepiléptico. Este último es el mecanismo de acción de mayor importancia y que marca la diferencia en relación con los otros FAEs (fig.2).

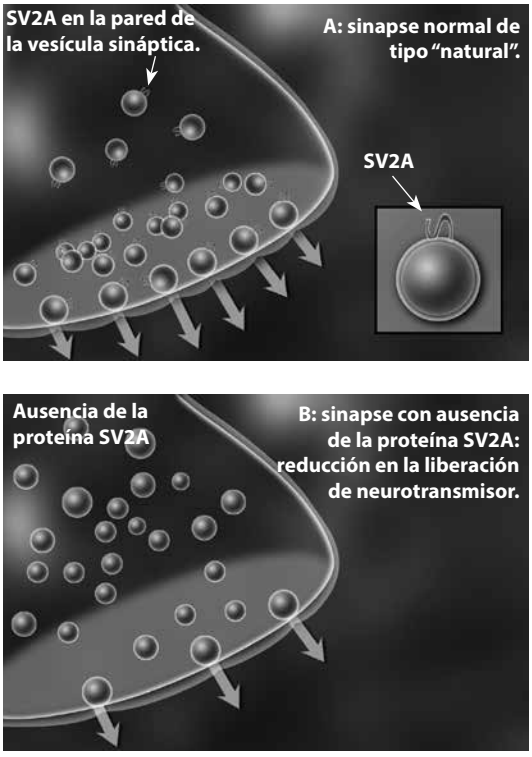


Figura 2. El principal mecanismo de acción del levetiracetam es reducir la liberación de neurotransmisores por su unión a proteína 2A de las vesículas sinápticas.

Farmacocinética

Se caracteriza por presentar una alta biodisponibilidad vía oral (VO) ≧95%, siendo rápidamente absorbida y alcanzando concentración máxima 1 hora después de su ingestión, sin ser afectado por alimentos. Presenta una cinética lineal, por lo que no requiere control de niveles plasmáticos, con un volumen de distribución de 0,5-0,7 L/kg con nula unión a proteínas. Tiene mínimo metabolismo, es eliminado en gran parte en forma activa vía renal (66%) y en menor proporción en forma inactiva como metabolito hidrolizado (aprox.30%), vía enzima estearasa tipo-B, ubicada en el torrente sanguíneo. Su metabolismo no tiene efecto alguno sobre el complejo de enzimas hepáticas CYP, epóxido hidrolasa y varias isoenzimas UGT involucradas en la metabolización de gran parte de los FAEs. Si bien su vida media en el adulto es corta (6-8 hrs), su acción es más prolongada por lo que permite administración cada 12hrs[3].

Interacción con otros fármacos antiepilépticos

Los estudios in vitro no evidenciaban interacción de LEV con otros FAEs. Sin embargo, en el último tiempo, múltiples estudios en pacientes con diversas asociaciones han mostrado que si existen cambios en el clearance de LEV. Aunque si bien la magnitud de interacción es relativamente modesta, puede tener significancia en algunos pacientes.

Fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos

Diversos estudios han evidenciado que aquellos FAEs inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) inducen un incremento en el clearance de LEV (~30%), con una consecuente disminución de su vida media. El incremento de su eliminación no solo es explicado por el aumento del cleareance renal, sino que también probablemente estaría involucrada su inactivación a nivel sanguíneo.

May et al. reportó que las concentraciones promedio de LEV disminuyeron en un 39% con la asociación de carbamazepina y fenitoina, y un 12% con fenobarbital, sugiriendo que el Fenobarbital tendría un efecto menor en relación a los dos primeros[6,7].

Otros fármacos antiepilépticos

Tanto la lamotrigina, methsuximida y oxcarbazepina, también incrementarían el clearance de LEV en porcentajes variables, siendo la lamotrigina aquella con menor efecto (~14%). En el caso de asociación con ácido valpróico, las concentraciones de LEV se verían incrementadas en hasta un 66%, sugiriendo que el ácido valproico puede inhibir el metabolismo de este mismo[6]. En forma inversa, no hay reportes de que el LEV afecte farmacocinéticamente otros FAEs ni otras drogas no antiepilépticas.

Farmacocinética en grupos especiales

Población pediátrica

Cabe destacar que el clearance de LEV en niños menores de 12 años es de un 30 a 40% mayor que en adultos, disminuyendo la vida media del LEV a 5.3hrs., por lo que el requerimiento de dosis es mayor en relación a mg/kg/peso con adultos[8].

Población embarazadas

El clearance durante el embrazo se ve incrementado, lo que se describe que puede reducir las concentraciones séricas hasta en un 40%. El mecanismo exacto de esta disminución aún no está claro, pero se asume que sería secundario al incremento del flujo sanguíneo renal y, probablemente, también secundario a un incremento de hidrólisis del fármaco a nivel periférico.

Los niveles séricos vuelven a su basal normal la primera semana después del parto, con una excreción del mismo a través de la leche materna que no evidencia efectos clínicos relevantes sobre el recién nacido[8].

Interacciones farmacodinámicas

Existen muy escasos reportes en relación a esta interacción, sin embargo, cabe destacar que se ha reportado incremento en efectos tóxicos de la carbamacepina y topiramato, sin mediar cambios en los niveles plasmáticos[10].

Indicaciones

Las indicaciones para su uso son:

EMEA (European Medicines Agency):

Monoterapia:

- Crisis focales con o sin generalización secundaria en pacientes ≥16 años.

Terapia Adjunta:

- Crisis focales con o sin generalización secundaria en pacientes >1 mes.
- Crisis mioclónicas en adultos y adolescentes ≥12 mes.
- Crisis primariamente TCG en adultos y adolescentes mayores 12 años en epilepsias idiopáticas generalizadas.

FDA (Food and Drug Administration):

Terapia Adjunta

- Crisis focales con o sin generalización secundaria en pacientes ≥4 años.
- Crisis mioclónicas y TCG en adultos y adolescentes ≥12 años.
- Uso EV en pacientes >16 años, No EE.
- Uso en crisis TCG primarias en EGI en niños >6 años.

Dosis y administración

El LEV (Keppra ®) cuenta con presentaciones VO, en tabletas de 500 y 1000mg, jarabe de 100 mg/ml y dosis EV de 500 mg/5 mg. Dada su cinética lineal, no es necesario el uso de niveles plasmáticos, con excepción en los casos de mujeres embarazadas o pacientes con insuficiencia renal.

Rango terapéutico: 6-20 mg/l (35-120 umol/l). La velocidad de titulación es un factor muy importante a considerar, ya que si bien el LEV tiene la ventaja de poder administrar cargas en caso de emergencias o alta frecuencia de crisis, una titulación lenta disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos indeseados (Tabla 1 y 2)[10].

Efectos adversos

Los efectos adversos del LEV se consideran, en general, mínimos y fácilmente manejables (Tabla 3).

Efectos adversos psiquiátricos

Frecuentemente reportado por familiares y no por el frecuentemente, cerca del 50% se reportan dentro de las primeras 4 semanas. Estos efectos son reversibles con la descontinuación del fármaco dentro de 1-2 semanas.

Se asocian como factores de riesgo para desarrollar trastornos conductuales: pacientes con historia personal o familiar de trastornos conductuales y psiquiátricos, retardo mental y dosis elevadas de LEV (NP >25mg/l). Otro factor de riesgo no bien aclarado y poco descrito es el antecedente de crisis febriles.

Tabla 1. Dosis de titulación de levetiracetam, velocidad de incremento y mantención

	Adultos	Niños menores de 12 años (< 30kg)	Niños mayores 12 años (30-50 kg)
Inicio	500 mg x2 v al día*	5-10 mg/kg x 2 v al día	250 x2 v al día
Incremento	500mg x sem	10 mg/kg cada 5 -7 días,	500 mg cada 2 semanas
Dosis máxima de mantención	3000 mg	40-60 mg/kg día (máx. 3000mg)**	1500-3000 mg (máx. 60mg/kg)

*1000mg puede ser dosis suficiente para control de crisis.
**Por clearance mayor en niños, la dosis de mantención debe ser 20-30% mayor que en adulto.

Tabla2. Tabla de dosificación de levetiracetam en insuficiencia renal

Insuficiencia renal (clearance creatinina ml/min/1.73m2)	Leve (50-79)	Moderado (30-49)	Severo (<30)	Paciente en estado renal terminal y/o dialisis
Dosis	500-1000mg x 2 v al día.	250-750 mg x 2 v al día	250-500 mg x 2 v al día	500-1000 x 1 v al día*

*Comenzar con dosis de 750 mg el primer día en bolo. Una dosis extra de 250 a 500 mg después de cada diálisis es recomendable.

Tabla 3. Efectos adversos según criterios CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 1995)

Muy frecuentes* 10%	Somnolencia	Astenia	Fatiga
Frecuentes 1-10%	Trastornos conductuales		
	Depresión, nerviosismo 3,8%	Irritabilidad u hostilidad 2,3%	Ansiedad 1,8%
Infrecuentes 0,1-1%	Síntomas psicóticos		
Rara 0,1-0,01%	Rash		

*Dosis dependiente con efecto transitorio

Sugerencias de manejo para disminuir riesgos de efectos adversos conductuales

- Titulación lenta (llegar a dosis de mantención en 4-8 semanas).
- Suplementación de piridoxina; 100-200 mg/día (6mg/kg/día)[11].
- La co-medicación con lamotrigina podría tener un efecto protector.
- No considerar LEV como FAE de primera elección en pacientes con antecedentes psiquiátricos.

Recomendaciones de manejo efectos adversos generales

- Si aparecen efectos adversos, puede reducirse primero las dosis de FAEs asociados.
- Si persisten, debe reducirse la dosis de LEV.
- Si no desaparecen o son intolerables, debe suspenderse el fármaco.
- En caso de control de crisis, debe re-intentarse su uso con titulación muy lenta, asociándolo a fármacos que logren aminorar los efectos adversos, en especial psiquiátricos.

Otros efectos adversos menos conocidos

Efecto paradojal

Todos los FAEs pueden presentar un efecto paradojal de agravamiento de crisis o aparición de otros tipos de crisis asociados a su incorporación. La descripción de este efecto adverso es de carácter más bien anecdótico, siendo su mecanismo desconocido y probablemente relacionado con propiedades farmacodinámicas del fármaco.

Se describe que aquellos FAEs con mayor riesgo de presentar efecto paradojal son aquellos que presentan 1 o 2 mecanismos de acción, a diferencia de aquellos con múltiples mecanismos[12]. El LEV tiene esta característica antes mencionada, sin embargo, al ser de amplio espectro, pocas veces se piensa que la refractariedad podría estar siendo agravada o producida por la administración del mismo.

Se consideran como factores de riesgo para presentar este efecto: la presencia de retardo mental, inicio en dosis altas (>20mg/kg/día) o bien escalamiento rápido del fármaco.

En general, su aparición es en los primeros 2 meses, sin embargo, a experiencia del autor, este efecto puede aparecer más tardíamente y debe sospecharse principalmente en aquellos pacientes cuya refractariedad impresiona ir en aumento, con empeoramiento clínico y electroencefalográfico, sin un causal claro y a pesar de haber adicionado posterior al LEV otros FAE´s intentando controlar la refractariedad[13].

Efectos metabólicos

El LEV no ha mostrado tener efectos sobre la fertilidad, cambios de peso corporal, función tiroídea, niveles vitamínicos ni sobre el perfil lipídico.

Sin embargo, hay resultados contradictorios en relación al efecto de LEV en monoterapia sobre la densidad de mineralización ósea. Si bien existe un estudio en ratas donde evidenciaron que bajas dosis de LEV indujeron en 3 meses niveles reducidos en forma significativa de osteocalcina marcador de formación ósea, otros estudios en pacientes lo refutan[14,15].

Factores positivos a considerar

Efectos en la cognición y calidad de vida

Son cada vez más los reportes que evidencian que el LEV no tiene efectos cognitivos en su uso crónico, incluso, por ser derivado del piracetam, hay estudios que apoyan el que podría inducir mejoría leve en atención y memoria, no sólo por el mejor control de las crisis[16].

Levetiracetam y sueño

Los trastornos de sueño son un frecuente efecto adverso de los FAEs. Fenobarbital, primidona, carbamacepina, gabapentina, vigabatrina y zoni-

samida tienen un efecto sedativo, pudiendo causar hipersomnia. Lamotrigina y felbamato, por su parte, producen un estado de hiperalerta pudiendo ser causal de insomnio. En un estudio con voluntarios sin epilepsia, se evidenció que, en términos generales, el LEV facilita la consolidación de sueño y no modifica los niveles de vigilancia en terapia crónica, mejorando de esta forma la calidad de sueño[17]. En una revisión reciente de los efectos de los FAEs sobre el sueño, analizan un total de 6 artículos en relación a los efectos del LEV sobre la arquitectura de sueño, tanto en monoterapia como en terapia adjunta, evidenciando resultados diversos. Lo que más se repite en esta revisión es la disminución de despertares después del inicio de sueño y del porcentaje de sueño REM[18].

Fácil uso en combinacción por escasa interacción

Si bien la politerapia no es recomendada, muchas veces pequeñas dosis de un segundo FAE pueden ser más beneficiosas que aumentar las dosis del FAE en monoterapia con el eventual riesgo de toxicidad. Se consideran buenas combinaciones para epilepsias focales el uso de LEV y lamotrigina y para epilepsias generalizadas la asociación de LEV con ácido valproico.

Usos promisorios (no autorizados) en situaciones especiales o en síndromes específicos

Estado epiléptico

Si bien el LEV IV aún no ha sido aceptado para el manejo de estado epiléptico, tiene muchos atractivos del punto de vista farmacocinético para considerar su uso, incluyendo su rápida administración vía EV, rápida absorción VO, mínima metabolización con escasas interacciones, ausencia de reacciones adversas serias, efectos cardiovasculares y respiratorios mínimos y el inexistente riesgo de exacerbación de crisis específicas, lo que permite un uso amplio y seguro. Normalmente, se usa en dosis de carga entre 2500 mg en 5 minutos, pudiendo llegar a 4000 mg en 15 minutos, administrado por vía IV. La dosis de mantención es, en general, 1500 mg cada 12 hrs. Dada su absorción lineal, no es necesario el control de niveles plasmáticos, aunque se describe que su rango terapéutico es de aproximadamente 6-25 mg/l, pudiendo llegar en estatus epiléptico hasta 120 mg/l sin riesgos significativos[19,20].

Neonatos

A pesar de la evidencia de que el uso de fenobarbital y fenitoina son efectivos en menos del 50% del total de crisis en neonatos, siguen siendo los primeros fármacos a elección. Un estudio multicéntrico demuestra que en unidades de cuidados intensivos neonatales, se inicia tratamiento antiepiléptico en el 94% de los recién nacidos con crisis y de ellos, el 82% es fenobarbital[21]. Son cada vez más los estudios que evidencian que tanto el fenobarbital, la fenitoína y el ácido valproico, tendrían un efecto pro-apoptótico, adjudicándole un rol negativo sobre el desarrollo cerebral y eventual efecto pro-epileptiforme.

Tanto el topiramato como LEV no tendrían este efecto pro-apoptótico, es más, se describe un potencial efecto antiapoptótico del LEV en estudios animales. Por lo tanto, hipotéticamente, serían FAEs más seguros en este período de desarrollo cerebral. Sin embargo, el topiramato, por su única vía de administración (VO) y efectos adversos serios ya conocidos, no se considera como fármaco de elección en este grupo. Es por esto que el LEV es uno de los fármacos promisorios en este grupo vulnerable, con un índice de crisis mayor a la población general[22].

Las dosis a utilizar no están bien establecidas. En general se recomienda dar un bolo de 10 a 30 mg/kg, continuando con una dosis de mantención de hasta 50 mg/kg/día fraccionado cada 12 hrs. Su vía de administración puede ser tanto VO como IV, teniendo en consideración que en caso de ser vía EV, se debe manejar cuidadosamente los volú-

menes de administración. Reportes proponen utilizar concentraciones de 20mg/ml administrado en bolos en 15 minutos. Un estudio del clearance de LEV en 18 neonatos evidenció un incremento de un promedio de 0,7ml/min/kg en día 1 a 1,33 ml/min/kg en día 7, con una vida media de 18,3h en día 1, y una disminución a 9,1hrs en el día 7; efectos adversos no fueron observados[23].

Pacientes con enfermedades sistémicas

Por las características farmacocinéticas del LEV, se considera como uno de los fármacos a elección en caso de enfermedades sistémicas. Dentro de sus ventajas más importantes para este grupo se encuentran: vía de administración oral o endovenosa con rápida conversión 1:1 en caso de necesidad, no es inductor enzimático, nula metabolización hepática, excreción importante como metabolito activo, ausencia de interacción importante con otros fármacos, muy escasos y reversibles efectos adversos a nivel hemodinámico y de funciones cognitivas superiores tanto en dosis terapéuticas como tóxicas.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, como fue antes mencionado, el incremento en la eliminación del fármaco resulta en una disminución importante en las concentraciones plasmáticas, siendo más bajas durante el tercer trimestre, que pueden llegar a ser 40 a 50% menos que previo al embarazo. Es por esto, que uno de los usos recomendados de control de niveles plasmáticos es en este grupo en particular. Después del parto, los niveles plasmáticos vuelven rápidamente a los valores basales[9].

Efectos teratogénicos

Si bien aún no se dispone de data definitiva, existen datos preliminares promisorios para el LEV, evidenciando 0% de riesgo en monoterapia y 2.7% en politerapia[24].

Es importante mencionar además, que estudios de desarrollo neurocognitivo en recién nacidos expuestos in útero a LEV en monoterapia, no han mostrado diferencias significativas con grupo control. No se ha registrado interacción de LEV con anticonceptivos orales.

Epilepsias reflejas por estímulos visuales

Se considera dentro del grupo de crisis reflejas gatilladas por un estímulo luminoso. El término fotosensible se prefiere reservar para aquellos síndromes epilépticos con crisis espontáneas en los que la estimulación luminosa intermitente realizada durante el EEG provoca la aparición de respuesta paroxística de magnitud variable (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la crisis reflejas por estímulos visuales[25]

Epilepsias fotosensibles	Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia ausencia de la infancia Epilepsias focales criptogénicas o sintomáticas Epilepsias con crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia fotogénica o fotosensitiva pura	
Epilepsias provocadas por eliminación de la fijación visual (*fixation off sensitivity*)	Epilepsia focal occipital idiopática de la infancia Epilepsia ausencia con mioclonías palpebrales
Epilepsias con crisis gatilladas por el cierre de los párpados	Epilepsia ausencia con clonías palpebrales/Síndrome de Jeavons
Epilepsias con crisis inducidas por otros mecanismos visuales	Epilepsia escotosensibles: Eliminación completa de la estimulación de la retina por la luz (excluye fenomeno *fixation off sensitivity*)
Crisis auto-provocadas	

La elección del FAE depende de su eficacia sobre la fotosensibilidad, el tipo de causal y tipo de crisis que presenta el paciente, al igual que el síndrome epiléptico específico.

Dentro del orden de eficacia para suprimir la fotosensibilidad se describe el ácido valproico, LEV, lamotrigina y clonazepam[26]. El brivacetam (UCB-34714), nuevo FAE, descrito como droga huérfana para el tratamiento de epilepsias mioclónica progresivas, ha desmostrado una gran eficacia en el control de la respuesta fotoparoxística[27].

La gran mayoría de los otros FAEs, tales como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoina, pregabalina, tiagabina y vigabatrina, están contraindicados, ya sea por su falta de respuesta o empeoramiento de las mismas.

El LEV, por sus características de rápida absorción, con posibilidad de carga en dosis terapéuticas con mínimos efectos adversos y rápido inicio de acción lo transforma en un fármaco atractivo para evaluar su efectividad, otorgando seguridad en forma rápida en pacientes con epilepsias fotosensibles durante la realización del EEG ambulatorio.

Realizamos un estudio entre los años 2000 y 2012, en donde se reclutaron 21 pacientes con RFP: 4 hombres y 17 mujeres entre 5 y 18 años libres de tratamiento al momento del primer EEG diagnóstico, que mostraban RFP anormal evidente con el estímulo fótico. Durante el mismo procedimiento, previo consentimiento informado a los padres y/o el paciente, se cargó con LEV VO (30mg/kg/dosis; máx. 1500 mg), siendo evaluada la respuesta fotoparoxística cada 15 minutos durante 90 minutos.

De los 21 pacientes reclutados, 13 correspondían a epilepsia mioclónica juvenil y 8 a otros tipos de EFS;epilepsias focales (4), síndrome de Jeavons (1), epilepsia ausencia (1) y 1 no clasificada al momento del examen.

Del total de pacientes, 13 (62%) presentaron respuesta positiva a carga de LEV (normalización total del EEG). De este grupo, 10 pacientes presentaban EMJ. Es decir, el 77% del total de EMJ mostró normalización del EEG post carga de LEV. La respuesta se pudo observar desde los 30 minutos posterior a la carga, con normalización completa en todos los respondedores a los 75 minutos (fig.3 y 4). Cabe destacar que el total de pacientes con EMJ reclutadas fueron mujeres. Todos los pacientes respondedores continuaron en tratamiento con LEV, encontrándose hasta la fecha libre de crisis.

Si bien la casuística es pequeña, esto nos hace sugerir, considerando sus características farmacocinéticas y hasta la fecha sin efectos teratogénicos

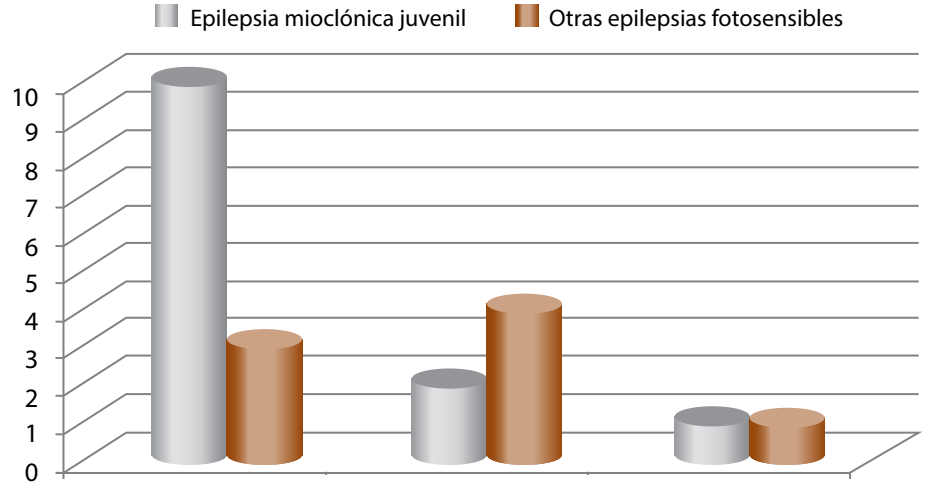


Figura 3. Respuesta fotoparoxística a dosis de carga de levetiracetam en epilepsia mioclónica juvenil versus otras epilepsias fotosensibles.

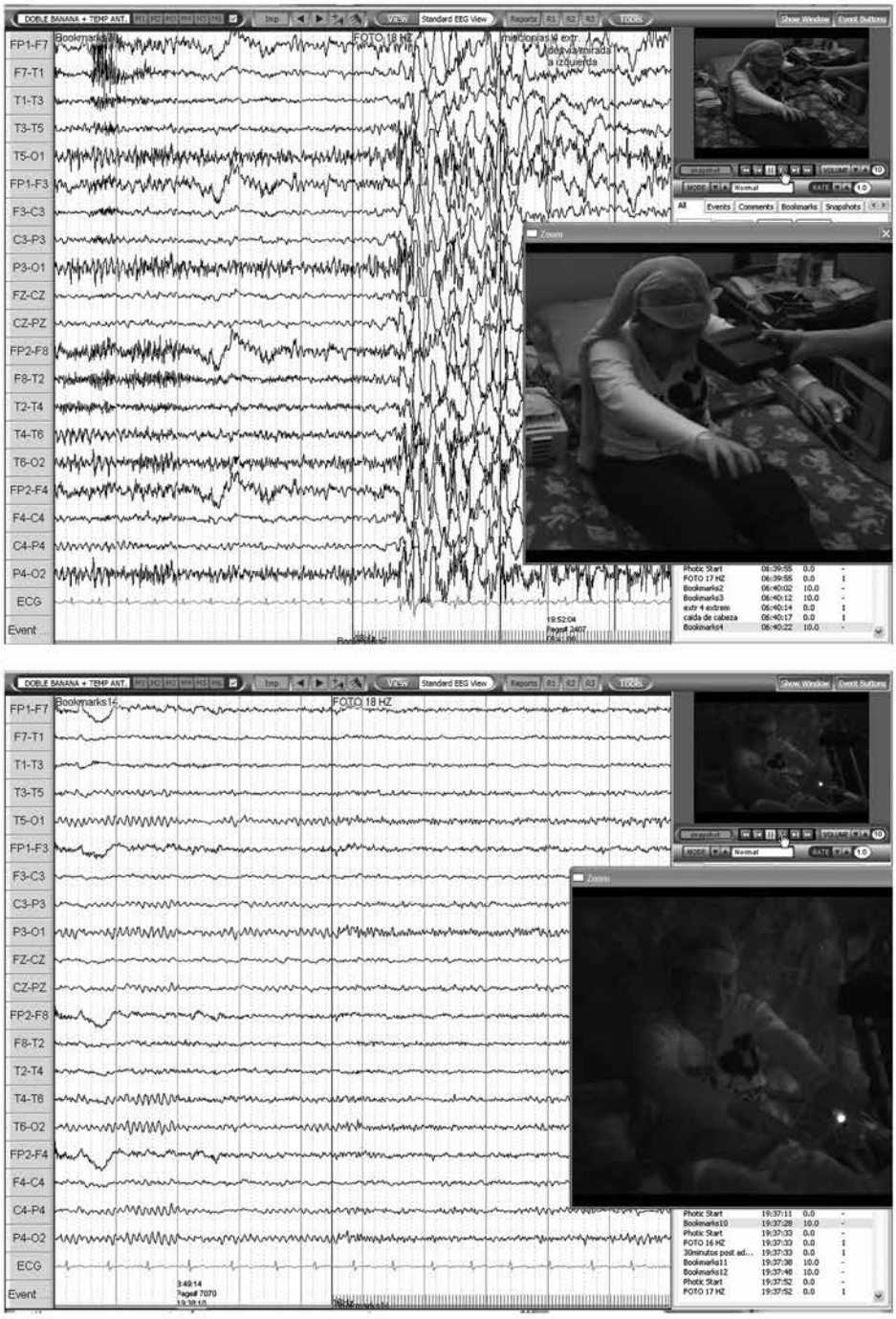


Figura 4. Desaparición de respuesta fotoparoxística tipo IV a los 45 minutos después de dosis de carga de levetiracetam en paciente con epilepsia mioclónica juvenil.

conocidos, que es probable que el LEV sea una buena alternativa de primera elección en caso de EMJ fotosensibles, en especial en mujeres[28].

Actualmente, en nuestro laboratorio se ha instaurado este procedimiento como rutinario, previa autorización por médico tratante y con conocimiento informado del paciente, en aquellos pacientes que están siendo estudiados por epilepsia y evidencian fotosensibilidad anormal, considerando que una dosis única de carga de LEV durante el primer EEG solicitado para diagnóstico constituye una excelente posibilidad de iniciar en forma inmediata un tratamiento seguro y efectivo, dando una rápida y positiva solución desde el primer día de su diagnóstico, lo que implica una disminución significativa en la ansiedad de los padres y un alto grado de satisfacción en los pacientes.

Epilepsias autolimitadas de la infancia con un espectro "no tan benigno"

Son muchos los estudios que han evidenciado que el LEV tiene un efecto benéfico en el tratamiento de niños con epilepsias benignas de la infancia. El LEV parece ser una buena opción terapéutica en niños con epilepsia parcial benigna de la infancia, dada sus características de rápida respuesta; escasos efectos adversos en escolares sanos, en especial en lo cognitivo; ausencia de riesgo de desarrollar tolerancia y alta efectividad.

Incluso hay estudios que evidencian que su eficacia sería mejor en el "continuum" de estas epilepsias ya no tan benignas como son: epilepsia parcial benigna de evolución atípica, sindrome de Landau Kleffner y encefalopatía epiléptica de punta onda continua durante sueño lento.

Lo que hace al LEV, dado su rápida acción, un fármaco eventualmente de primera elección en estos cuadros que deben considerarse como una emergencia epiléptica para evitar mayor deterioro cognitivo y que requieren de un agresivo tratamiento farmacológico, que hasta la fecha se describía como la necesidad de tratamiento corticoidal o dosis altas de benzodiacepinas, con todos los factores adversos que esto conlleva[29].

Como experiencia personal del autor y considerando que el sultiame[30], en los países latinoamericanos en general no está disponible, la administración de LEV en dosis altas (60-80 mg/kg/día) asociado a clobazam en dosis nocturna, para este subgrupo de epilepsias, ha resultado una alternativa terapéutica válida, que permite en menos de 15 días evaluar respuesta con mejoría del EEG, escasos efectos adversos y posibilidad de no perder tiempo si se requiere cambiar a manejo esteroidal.

Conclusiones

El LEV de los "nuevos" FAEs, es considerado como uno de los mejores, con perfiles farmacoquinéticos y farmacodinámicos, que se acercan al fármaco ideal. Las ventajas más importantes a considerar son: farmacocinética cercana a lo ideal, diferente mecanismo de acción, mínima interacción con otras fármacos, rápido inicio de acción, amplio espectro (a excepción de crisis tónicas y atónicas), posibilidad de uso en todas las edades, efectos adversos mínimos y fácilmente manejables.

Estas características en la práctica clínica general, en especial de médicos no especialistas y muchas veces con la imposibilidad de disponer en forma inmediata de estudios complementarios, lo transforman en fármaco de gran utilidad con amplia seguridad de acción.

Referencias bibliográficas

1. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2. ed. London: Springer-Verlag, 2007. p. 209-11.
2. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, et al. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug. Part I: preclinical data. CNS Drug Rev. 2007;13(1):43-56.
3. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol Ther. 2000;85:77-85.

4. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. Nat Cell Biol. 2001;3(8):691-8.
5. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:9861-6.
6. Freitas-Lima P, Alexandre V Jr, Pereira LR, et al. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2011;94:117-20.
7. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentration of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and comedication. Ther Drug Monit. 2003;25:690-9.
8. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. Epilepsia. 2001;42(12):1574-9.
9. Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. Epilepsia. 2007;48(6): 1111-6.
10. Panayiotopoulos CP. Atlas of epilepsies. London: Springer, 2010. p.1775-82.
11. Major P, Greenberg E, Khan A, et al. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. Epilepsy Behav. 2008;13:557-9.
12. Sazgar M, Bourgeois B. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. Pediatr Neurol. 2005;33:227-34.
13. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. Epilepsia. 2008;49(7):1174-9.
14. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Taubøll E, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. Epilepsia. 2007;48(10):1850-60.
15. Koo DL, Joo EY, Kim D, et al. Effects of levetiracetam as monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 2013:104 (1-2):134-9.
16. López-Góngora M, Martínez-Domeño A, García C, et al. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. Epileptic Disord. 2008;10(4):297-305.
17. Bazil CW, Battista J, Basner R. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. Epilepsy Behav. 2005;7:539-42.
18. Jain SV, Glauser TA. Effect of epilepsy treatment on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. Epilepsia. 2013 Dec 2.
19. Uges JW, Van Huizen MD, Enggelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracem infusion as add-on in status epilepticus. Epilepsia. 2009;50: 415-21.
20. Gámez-Leyva G, Aristín JL, Fernández E, et al. Experience with intravenus levetiracetam in status epilepticus. A retrospective case series. CNS Drugs. 2009;23 (11):983-7.
21. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. Pediatr Neurol. 2007;37:85-9.
22. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(1):1-7.
23. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, et al. A seven-day study of pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. Pediatr Res. 2012;72(1):43-9.
24. Vajda FJ, Graham J, Roten A, et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. J Clin Neurosci. 2012;19(1):57-9.
25. Salas-Puig J, Parra J, Fernández-Torres J.L. Epilepsia fotogénica. Rev Neurol. 2000;30:81-90.
26. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005; 46(suppl. 9):S67-S72.
27. Von RP. Brivacetam (UCB 34714). Neurotherapeutics. 2007;4:84-7.
28. Rios-Pohl L, Solari-Bardi F, Varela-Estrada X, et al. Single oral dose of levetiracetam as a fast, effective and safe treatment for photosensitive epilepsy in children. Epilepsia. 2011;52(suppl. 6):S722.
29. Von Stülpnagel C, Kluger G, Leiz S, et al. Levetiracetam and add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood. Epilepsy Behav. 2010;17:193-8.
30. Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(5):507-14.

Parte 5

La eficacia en algunas situaciones

18. Dietas cetogénicas y otras alternativas terapéuticas
Letícia Pereira de Brito Sampaio

18 Dietas cetogénicas y otras alternativas terapéuticas

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Asistente Doctora de Neuropediatría de la División de Clínica Neurológica del Hospital das Clínicas de la Faculdade de Medicina de la Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A pesar de los enormes avances en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en niños y adultos y la introducción de nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs), todavía algunos pacientes permanecen con crisis no controladas y tienen opciones limitadas para el tratamiento crónico.

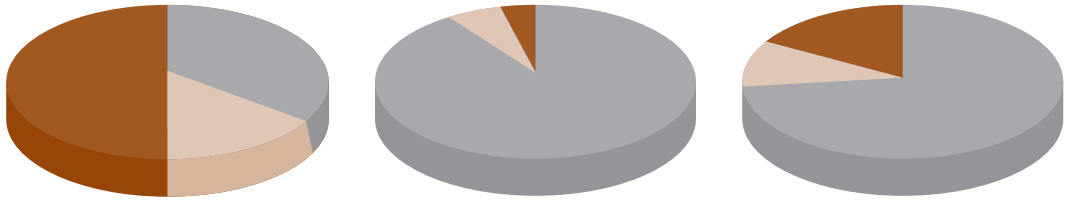
Si el paciente con epilepsia de difícil control no es un candidato para la resección quirúrgica, terapias alternativas deben ser consideradas.

Dietas cetogénicas

La dieta cetogénica (DC), rica en grasas y escasa en carbohidratos y en proteínas, es un tratamiento no farmacológico, bien establecido y efectivo para niños y adultos con epilepsia de difícil control. La DC es estrictamente controlada e individualmente calculada, siendo realizada con diferentes protocolos en varios países, ocasionalmente con variaciones significativas en su administración. Debe ser instituída de forma muldisciplinaria, con la supervisión del médico y el nutricionista.

La DC fue desarrollada en 1921, con el objetivo de mimetizar en el organismos las alteraciones bioquímicas asociadas al ayuno, cuando los cuerpos cetónicos son el prinicipal combustible para producir energía en el sistema nervioso central (SNC)[1]. Para esa época, cuando aún pocos FAEs se encontraban disponibles, 60% a 75% de los niños tratados con DC, presentaban una reducción de mas de 50% de las crisis epilépticas, 30% a 40% presentaban una reducción mayor del 90% y 20% a 30% no mostraban ningún beneficio en el control de las crisis[2]. En 1938, cuando fue descrita la eficacia clínica de la fenitoína, los estudios estuvieron dirigidos hacia el desarrollo de nuevos FAEs y la DC comenzó a ser menos utilizada progresivamente, cada vez menos nutricionistas eran entrenados en su implementación, rigor y ajustes de esa modalidad terapéutica, lo que llevó a considerar que la DC era inefectiva e intolerable[3]. Comparada con la perspectiva de los nuevos FAEs, la dieta fue considerada relativamente difícil, rígida y cara.

Con la intención de hacerla mas agradable al paladar y menos rígida, en la década de 1970 se desarrolló una DC con triglicéridos de cadena media (TCMs), que son mas cetogénicos, permitiendo la inclusión de mayor cantidad de carbohidratos y proteínas en la dieta, siendo absorvidos por el higado a través del sistema porta. Sin embargo, los niños en dieta con TCM frecuentemente presentan náuseas, diarrea y aumento de gases intestinales. A pesar del incremento de la cetósis y posible reducción de crisis epilépticas, esos efectos adversos son inaceptables y llevan a la familia a desistir del tratamiento. Nea et al.[4] sugirieron una dieta con menor cantidad de TCMs y, consecuentemente, menos efectos adversos (Figura 1).



Dieta normal
Grasas: 35%
Proteínas: 15%
Carbohidratos: 50%

Dieta cetogénica clásica
Grasas: 90%
Proteínas: 6%
Carbohidratos: 4%

Dieta con triglicéridos de cadena media
Grasas: 73%
(30% a 60% de TCM)
Proteínas: 10%

Figura 1. Composición de las dietas normal, cetogénica clásica y con triglicéridos de cadena media.

Muchas veces, la dificultad de implantar una dieta parte de los propios médicos que creen, de forma equivocada, que la familia y el niño no son lo suficientemente fuertes y dedicados para adherirse a ella. Los fármacos y las promesas de nuevos medicamentos más eficaces también desalientan el uso de la DC.

Desde 1994, con la divulgación de la DC por los medios y el financiamento de los centros de capacitación en la implementación de la DC por la Charlie Foundation to Cure Pediatric Epilepsy, (Santa Monica, California) en Estados Unidos, se ha reactivado el interés por el uso clínico de la DC, siendo publicados un gran número de artículos que muestran sus beneficios, los tipos de crisis que son sensibles o no, sus efectos adversos y su evolución.

En 1998, con el apoyo de esa fundación, se realizó un estudio multicéntrico en el que fueron incluidos 51 niños que presentaban un promedio de 230 crisis al mes antes de iniciar la dieta. Cerca de la mitad de ellos (47%) permanecieron en la dieta durante un año, dentro de los cuales 43% obtuvieron mas de 90% de control de crisis, con libertad o casi libertad de crisis, 39% presentaron de 50% a 90% de control de crisis, y 17%, con menos de 50% de control de las crisis. Este último grupo permaneció en la dieta porque las crisis eran menos frecuentes y severas o porque estaban recibiendo menos medicación. Los efectos adversos atribuídos a la DC fueron letargia, deshidratación grave o acidosis, alteración del comportamiento, aumento de infecciones, constipación y vómitos. Los motivos para descontinuar la DC fueron intolerabilidad, dificultad para mantener la dieta y control insuficiente de las crisis. Este estudio no fue randomizado ni controlado, por lo que se debe considerar el efecto placebo. Los autores creen que el 40% de los niños con crisis de difícil control que con la dieta logran una reducción de más del 50% de las crisis, es poco probable que sea por el efecto placebo[5].

En ese mismo año, el grupo de DC del Johns Hopkins, en Baltimore, publicó un estudio realizado con 150 niños entre uno y 16 años de edad, los cuales presentaban un promedio de 410 crisis epilépticas al mes. Después de un año de DC, se observó que 27% de los niños presentaron más de 90% de reducción en la frecuencia de las crisis. Los niños que se mantuvieron en la DC por un período de un año fueron los que presentaron más de 50% de reducción en la frecuencia de las crisis. Aquellos que presentaron menos de 50% de reducción, consideraron la dieta difícil de mantener y la abandonaron. También se observó que los niños que obtuvieron éxito con la DC, presentaron luego de los primeros tres meses bajo la dieta, una reducción superior al 50% en la frecuencia de las crisis, que podía mejorar progresivamente. Si esa reducción no se observaba, era poco probable

que pudiera ocurrir en los meses subsiguientes[6]. El seguimiento de la evolución de estos niños durante un período de tres a seis años después de comenzar la DC, mostró que el 13% de estos 150 niños estaban libres de crisis y el 10% tenían crisis poco frecuentes. En la mayoría de ellos fue posible interrumpir los FAEs[7].

La dificultad para realizar estudios controlados con DC son claras. Neal et al.[4] siguieron 103 niños que no habían mostrado respuesta al menos a dos FAEs y tenían al menos siete crisis epilépticas por semana. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: el primero comenzó la DC inmediatamente y el segundo después de tres meses, con una dosis estable de los medicamentos. Después de tres meses, el grupo tratado con DC mostró una reducción del 75% en la frecuencia de las crisis en comparación con el grupo control; 38% mostró una disminución de más de 50% y 7%, reducción de más del 90%.

El estado de conocimiento del mecanismo de acción de la DC no es todavía conocido, siendo similar a otros FAEs, donde se describen múltiples acciones farmacológicas, pero el desafío sigue siendo crear una relación de causa-efecto definitiva entre el mecanismo de acción específico y la acción antiepiléptica. Una vez que la DC es iniciada, con la producción de cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato e hidroxibutirato), que estén disponibles en la circulación, crucen la barrera hematoencefálica y entren al sistema nervioso central, actúan en la generación y propagación, pero no en la terminación de la crisis. No se sabe si uno o más de estos cuerpos cetónicos es (son) responsable (s) para el control de las crisis o es (son) indicador (es) de la presencia de otros factores o cambios metabólicos que aún no han sido identificados. La Figura 2 ilustra los mecanismos propuestos actualmente para la DC.

Reconociendo la falta de estudios con nivel de evidencia clase I para implantar la DC y seguir a esos pacientes, la Fundación Charlie reunió un comité internacional de neurólogos y nutricionistas con experiencia en este tipo de dieta, en diciembre de 2006, durante el congreso de la Sociedad Americana de Epilepsia, para realizar un consenso, una primera iniciativa internacional para estandarizar la DC. Este consenso se publicó en el 2009, su divulgación es importante para aquellos que están interesados en este tipo de modalidad terapéutica[8].

Independientemente de la edad, el tipo de crisis o de la etiología, la DC ocasiona una reducción superior al 90% de las crisis epilépticas en un tercio de los pacientes[9]. En relación a la selección de los pacientes, el consenso concluyó que la DC debe ser ofrecida a niños después de la falta de respuesta a dos o tres FAEs, independientemente de la edad o el sexo y, pricipalmente, en las epilepsias generalizadas sintomáticas, en razón de su eficacia y del poco chance de controlar las crisis con nuevos FAEs. La DC es el tratamiento de elección para el síndrome de De Vivo - deficiencia del transportador de glucosa tipo 1[10] - y para la deficiencia de piruvato deshidrogenasa[11], cuando los cuerpos cetónicos compensan el defecto metabólico, siendo la fuente de energía para el cerebro. En algunas circunstancias específicas, la DC puede ser utilizada de forma más precoz, como en el síndrome de Dravet, en los espasmos infantiles, en la epilepsia mioclónica-astática y en la esclerosis tuberosa. En los niños candidatos a cirugía de la epilepsia, su beneficio es limitado. La DC está contraindicada en algunas condiciones específicas (Tabla 1). Antes de iniciar esta dieta, sobre todo aquellos con síntomas clínicos de retraso en el crecimiento, cardiomiopatía, hipotonía, intolerancia al ejercicio, mioglobinuria y fatiga, deben excluirse los errores innatos del metabolismo, los cuales puede provocar crisis catabólicas, como la deficiencia de los transportadores de ácidos grasos, los defectos de beta-oxidación y otras enfermedades mitocondriales (Tabla 2).

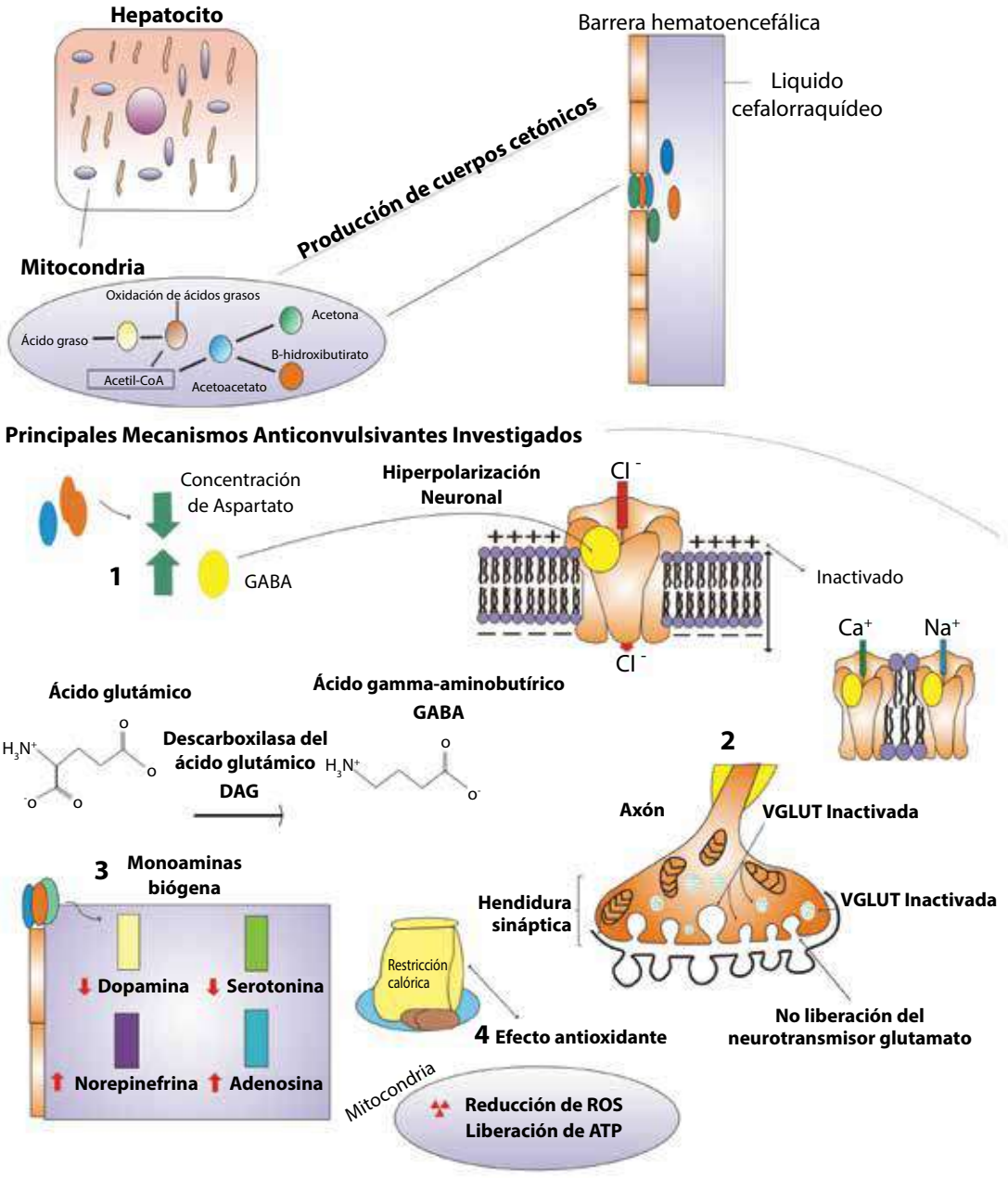


Figura 2. Producción de cuerpos cetónicos y mecanismos de acción propuestos para la dieta cetogénica: 1- Neurotransmisor GABA (hiperpolarización neuronal en canales de membrana); 2- Inactivación de la VGLUT (vesícula transportadora de glutamato) e inhibición del neurotransmisor excitatorio glutamato; 3- Cambio en la concentración de monoaminas biógenas; 4- Mecanismo antioxidante: Reducción de especies reactivas de oxigeno. Elaborado por la nutricionista Patrícia Azevedo de Lima.

Tabla 1. Contraindicaciones específicas para la dieta cetogénica

Deficiencia primaria de carnitina
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II
Deficiencia de carnitina translocasa
Porfirias
Defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos
Deficiencia de piruvato carboxilasa

Antes de iniciar la DC, es necesario evaluar al paciente para identificar el tipo de crisis epiléptica, descartar enfermedades metabólicas que contraindiquen esta dieta y factores de complicación, tales como cálculos renales, dislipidemia, enfermedad hepática, desnutrición, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, baja aceptación a la alimentación, cardiomiopatía y acidosis metabólica crónica. Es muy importante hablar con los padres, familiares y cuidadores para comprender la importancia de involucrarse en la administración de la DC y adherencia al tratamiento, la necesidad de evitar los carbohidratos, los suplementos de vitaminas y minerales, el reconocimiento de los efectos adversos y cómo lidiar con ellos.

La DC clásica es el tratamiento mas tradicional. En algunos casos, se puede dar preferencia a la dieta con TCM, la dieta modificada de Atkins (DMA) o la dieta con bajo índice glicémico.

La DC clásica es calculada a partir de la relación entre los gramos de grasa por gramos de carbohidratos y proteínas. La relación más frecuente es de 4 gr de grasa por 1 gr de proteínas y carbohidratos, conocida como dieta 4:1. Esto significa que 90% de la energía se obtiene de las grasas y 10%, de la asociación de proteínas y carbohidratos.

Las calorías se restringen típicamente a 80% a 90% de la recomendación diaria para la edad. La restricción de líquidos de 90% se basaba más en el uso histórico de la dieta que en la evidencia científica. Varios centros no adoptan más la restricción de líquidos en los niños durante la DC.

En la dieta tradicional con TCM, el 60% de la energía proviene de los TCM. El malestar gastrointestinal es común, así como cólicos abdominales, diarrea y vómitos. Por esta razón, fue desarrollada la dieta con TCM modificada, en la que 30% de la energía proviene de TCM y 30% de triglicéridos de cadena larga. En la práctica, el uso de TCM entre 40% y 50% parece ser el mejor nivel de equilibrio entre la tolerabilidad gástrica y una cetosis adecuada.

La DMA es similar a la DC en su composición, con una relación de 1:1. La ingesta inicial de hidratos de carbono es de aproximadamente 10 g por día, aumentando hasta 15 a 20 g por día, después de uno a tres meses. No hay límite para el consumo de proteínas, líquidos y calorías, lo que hace más fácil la planificación de comidas (Figura 3).

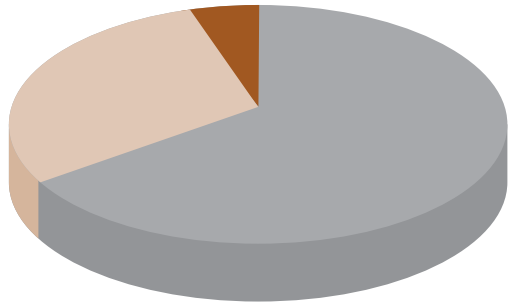


Figura 3. Composición de la dieta modificada de Atkins.

La dieta con bajo índice glicémico (DBIG) permite la ingestión de una cantidad de hidratos de carbono diarios de 40-60 g/día, pero controla el tipo de hidratos de carbono, siendo utilizados aquellos que producen pocos cambios de la glucosa en sangre (carbohidratos con un índice glicémico menor de 50), como los productos integrales.

Estas últimas dos dietas son mas libres y no es necesario que los alimentos sean pesados. Los niveles más elevados de cetosis son obtenidos con la DC clásica (Figura 4).

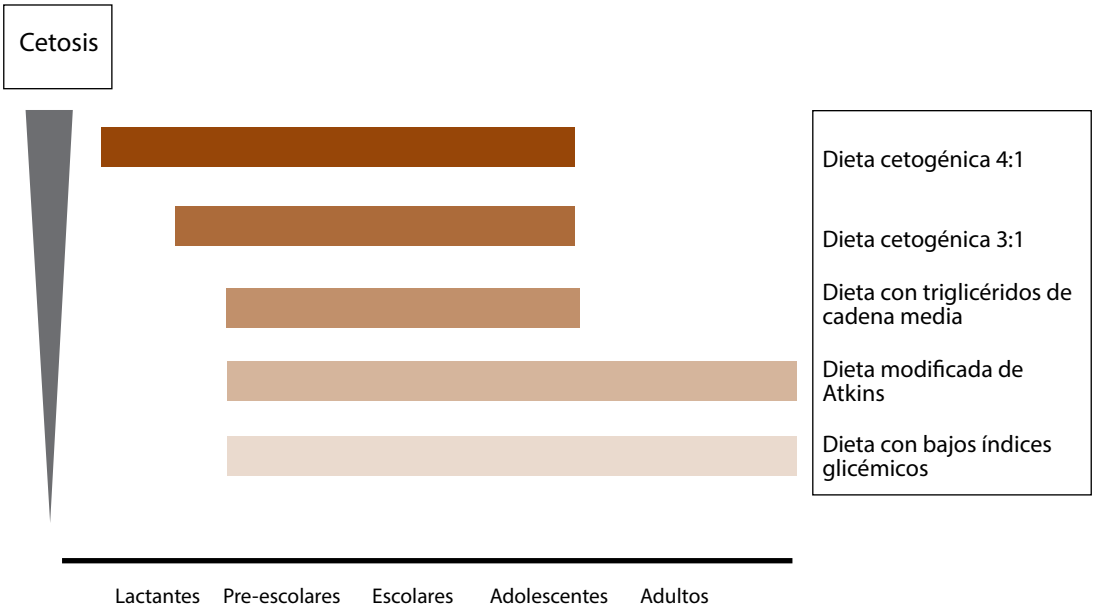


Figura 4. Relación entre cetosis y dietas.

Los estudios sugieren que las dietas modificadas mostraron una eficacia similar a la DC clásica y están destinadas principalmente a adolescentes y adultos. La selección del tipo de dieta debe basarse en las necesidades alimentarias y los hábitos de cada individuo, además de ser influenciada por la experiencia de los profesionales implicados.

Iniciando la dieta

La manera de empezar la dieta varía entre los diferentes centros. La forma tradicional se realiza durante un período de ayuno, que puede ir de 12 horas a 48 horas y no debe tomar más de 72 horas. Debido a que el ayuno puede causar hipoglicemia, acidosis, náuseas, vómitos, deshidratación, anorexia, letargo y un pequeño aumento del riesgo de crisis, estos centros inician la DC con el paciente hospitalizado, supervisando estrechamente estos efectos y corrigiéndolos si es necesario. También se aprovecha este período de hospitalización para enseñar a los padres y cuidadores cómo pesar, preparar y administrar la dieta y sus efectos.

Despúes de estar en cetosis, la DC es introducida con un aumento diario en la cantidad de calorías, manteniendo la proporción 4:1, o con la cantidad total de calorías necesarias en la proporción de 1:1, con aumentos diarios en la proporcion 2:1, 3:1 y 4:1, permitiendo un adaptación progresiva.

El ayuno no es necesario para que el organismo entre en cetosis y los protocolos de inicio gradual ofrecen el mismo resultado en control de crisis a los tres meses, siendo los efectos adversos relacionados a ese período menos frecuentes y severos[12]. La realización del ayuno antes de inciar la dieta se compara a la dosis de carga intravenosa de un medicamento, permitiendo que el organismos entre en cetosis de forma más rápida y la respuesta obtenida sea también más rápida.

En nuestro programa de DC, en el cual recibimos niños referidos de diferentes lugares del país, realizamos inicialmente una reunión con los padres y cuidadores, en la cual se discute y explica la DC, tratando de aclarar dudas y verificar la

capacidad de adherencia al tratamiento. Posteriormente, cada paciente es evaluado, se realiza la historia médica y el examen físico y neurológico. Si es considerado que el paciente es candidato al tratamiento, son solicitados los exámenes necesarios antes de iniciar la dieta.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio

Exámenes de laboratorio 0, 3, 6, 12 meses y a cada 6 meses
• Hematología
• Ferritina y folato
• Electrolitos
• Cálcio, fósforo y magnesio
• Urea, creatinina y ácido úrico
• Perfil lipídico
• Glicemia, transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica
• Proteínas totales, albumina
• Vitamina D y E, zinc
• Carnitinas total y libre
• Selenio
• Nivel sérico de los FAEs
• Ultrasonido renal

Se introduce la DC ambulatoriamente con una proporción 2:1. Después de una semana de adaptación y familiarización con la dieta, se ajusta la dieta a la proporción 3:1 y, luego de 15 días, si es necesario, se ajusta a la proporción 4:1 (Tabla3).

Tabla 3. Cronograma de tratamiento

Primera semana	Dieta 2:1
Segunda y tercera semanas	Dieta 3:1
Cuarta semana en adelante	Dieta 4:1 (dependiendo de la cetosis)

La mayoría de las veces, la DC es introducida en pacientes que no presentaron respuesta con los FAEs. No existen reportes de interacciones farmacodinámicas entre los FAEs y la DC o combinaciones de FAEs que presenten mayor o menor eficacia en relación al control de las crisis, así como alteraciones de los niveles séricos de los FAEs por la DC. Se piensa que puede haber un efecto sinergístico cuando se asocia terapia no farmacológica como la estimulación del nervio vago[13].

La DC puede producir una acidosis metabólica transitoria la cual es frecuentemente asintomática. En pacientes que hacen uso de medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica, como el topiramato (TPM) y la zonisamida (ZNS), la acidosis metabólica se puede acentuar, principalmente después del inicio de la DC[14]. Es necesario que los niveles de bicarbonato sean cuidadosamente monitoreados, fundamentalmente cuando se utilizan algunos de estos FAEs, y que sean suplementados cuando el paciente esté clinicamente sintomático (vómitos, letargo). Es necesario monitorear en los pacientes la presencia de cálculos renales, y en tal caso, administrar citrato de potasio.

La descontinuación de los FAEs es también uno de los objetivos de la DC y debe considerarse después de comprobar la eficacia de la dieta. Se debe tener precaución con el retiro de fenobarbital (PB) y las benzodiacepinas (BZDs) por la posibilidad de aumento de las crisis epilépticas.

La ingesta de carbohidratos puede rapidamente revertir la cetosis, ocasionando la reaparición de la actividad epileptiforme. Los pacientes y sus familiares deben estar bien informados de esta posibilidad y estar al tanto de todo lo que se les ofrece a los niños en DC, convirtiéndose en verdaderos "cazadores de hidratos de carbono."

En la DC, es necesaria la suplementación con vitaminas y minerales, con suplementos libres de carbohidratos. La suplementación de carnitina puede ser necesaria en pacientes más jovenes, con un estado nutricional inadecuado y tratamiento concomitante con ácido valproico[15].

Los efectos adversos pueden ocurrir y deben ser monitoreados. Las alteraciones metabólicas incluyen hiperuricemia (2% a 26%), hipocalcemia (2%), hipomagnesemia (5%), reducción de los niveles de aminoácidos y acidosis (2% a 5%)[16]. Algunos pacientes pueden presentar alteracio-

nes gastrointestinales, vómitos, diarrea, reflujo gastroesofágico y constipación, siendo tratados cuando sea necesario. Hipercolesterolemia ocurre en 14% a 59% de los niños durante la DC[17]. Cálculos renales, compuestos de ácido úrico (50%), oxalato de cálcio, fosfato de cálcio y mixtos, ocurren en 3% a 7% de los niños. La litotripsia raramente es necesaria y no se debe descontinuar la dieta. El uso de citrato de potasio puede prevenir la formación de cálculos[18].

Los datos en relación al crecimiento durante la DC no son concluyentes. Un estudio prospectivo con 237 niños mostró que los lactantes mayores crecen de forma adecuada, mientras que los lactantes menores crecen de forma más lenta[19].

Después del inicio de la dieta, los pacientes deben ser orientados a controlar la cetonuria por medio de cintas específicas y supervisados regularmente por el médico y el nutricionista, quienes controlan la eficacia de la dieta, los parámetros de crecimiento y exámenes de laboratorio (Figura 5).

Figura 5. Cinta de medición que muestra cetosis adecuada.

Las complicaciones a largo plazo en pacientes con dieta durante más de dos años no se han revisado sistemáticamente. En un pequeño grupo, Groesbeck et al.[20] reportaron un mayor riesgo de fracturas óseas, cálculos renales y retraso en el crecimiento, no siendo reportada dislipidemia.

La descontinuación de la DC es individualizada y la mayoría de los centros la mantiene durante tres meses antes de considerar su retiro. El empeoramiento de las crisis que persiste durante algunos días después del inicio de la DC, de la misma forma que con los FAEs, indica que la DC se debe suspender inmediatamente.

En los pacientes que obtuvieron un control de las crisis epilépticas superior al 50%, la DC debe descontinuarse después de aproximadamente dos años. En pacientes en los que el control fue casi completo (reducción de más del 90% de las crisis) y los efectos adversos son pocos, la dieta se puede mantener durante un período prolongado[20]. Las personas con deficiencia de GLUT-1 y piruvato deshidrogenasa requieren la DC durante toda la vida.

El retiro de la dieta debe hacerse gradualmente durante un período de dos a tres meses, reduciendo gradualmente la proporción de 4:1 a 3:1, 2:1, aumentando las calorías, y cuando la cetosis desaparece, los hidratos de carbono se reintroducen. En caso de emergencia, especialmente cuando los pacientes son ingresados en la unidad de cuidados intensivos, la DC puede interrumpirse abruptamente.

El éxito de la dieta depende principalmente de los padres y responsables, ya que son ellos los que van a preparar, pesar y administrar los alimentos en el día a día. Por lo tanto, deben estar comprometidos con la dieta, ser organizados, disciplinados y, sobre todo, no dejar que la ansiedad interrumpa el tratamiento.

Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es un péptido formado por 39 aminoácidos en su forma natural y 24 aminoácidos en su forma sintética. La ACTH no es un FAE estándar y se debe utilizar en un grupo restringido de encefalopatías epilépticas severas.

Fórmula empírica: $C_{207}H_{308}O_{58}N_{56}S,2AcOH,32H_2O$.

La ACTH se usa fundamentalmente para el tratamiento de los espasmos infantiles en el síndrome de West. Tiene un efecto de todo o nada y el 70% a 75% de los niños obtienen control total de las crisis, pero las recaídas son relativamente frequentes[21]. En los niños que no responden a la ACTH o presentan recaída después del tratamiento, otros tratamientos deben ser considerados, como la vigabatrina, ácido valproico, TPM, ZNS, levetiracetam, BZDs, DC o vitamina B6.

Otras encefalopatía epilépticas, como el síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica-astática, síndrome de Ohtahara, encefalitis de Rasmussen y síndrome de Dravet, se pueden beneficiar con el uso de ACTH[22].

Mecanismo de acción

La ACTH estimula la secreción de cortisol en la glándula adrenal, siendo efectivo también en pacientes con supresión de la adrenal. Su efecto en el SNC y en epilepsia parece ser independiente de la secreción de esteroides.

La ACTH suprime la secreción de la hormona liberadora de corticotrofina, un neuropéptido pro-convulsivo que puede tener una secreción aumentada en pacientes con espasmos infantiles.

Perfil de eficacia

El objetivo del tratamiento es eliminar los espamos y suprimir el patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG). La respuesta es frecuentemente observada en los primeros días de tratamiento. En las recaídas, depués de la descontinuación de ACTH, un nuevo ciclo de tratamiento puede ser efectivo[23].

Absorción y distribución

La ACTH es inactivada en el tracto gastrointestinal. Debe ser administrada por vía intramuscular.

Metabolismo

Aunque no se conocen las vías metabólicas, la ACTH circulante se rompe a nivel de la unión 16-17 lisina-arginina por el sistema de plasma-plasminógeno.

Eliminación

La vida media es alrededor de 15 minutos.

Interacciones farmacocinéticas

Hasta el momento, no se han descrito interacciones medicamentosas entre la ACTH, los FAEs y otros medicamentos.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la ACTH son los mismos de los esteroides y se relacionan a la estimulación de la secreción de cortisol por la glándula adrenal. Deben ser discutidos con los padres antes del inicio del tratamiento. Se recomienda que el inicio del tratamiento se realice con el paciente hospitalizado por tres razones principales: es importante que se realicen exámenes clínicos y de laboratorio antes de inciar el tratamiento, para observar los efectos adversos y entrenar a los familiares y cuidadores para la aplicación intramuscular.

Efectos adversos comunes

Irritabilidad, algunas veces severa, fascie cuchingoide, hipertensión arterial, hiperglicemia, glucosuria y alteraciones de los electrolitos.

Efectos adversos severos

Inmunosupresión y alteración de la función de los polimorfonucleares, neumonía, sepsis e insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos adversos raros

Atrofia cerebral, úlcera péptica, cardiomiopatía hipertrófica subaórtica (generalmente reversible posterior a los seis meses de descontinuada la ACTH), catarata, glaucoma y exacerbación de las crisis.

La ACTH está contraindicada en presencia de infección bacteriana o viral, como tuberculosis, varicela o citomegalovirus, y en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica idiopática. La mayoría de las veces, la hipertensión arterial necesita tratamiento, inicialmente con diuréticos.

Dosis

La mejor forma de introducción y dosis adecuada aún no se ha definido. Las dosis más altas son administradas al inicio del tratamiento, seguido de una disminución gradual hasta la interrupción. La ACTH se debe administrar por vía intramuscular.

La dosis inicial frecuentemente recomendada es de 150 UI/m2 de superficie corporal/día, dividida en dos dosis, variando de 85 y 250 UI/m2/día. Esa dosis es mantenida por unas dos semanas y luego reducida gradualmente, con un tiempo total de tratamiento de cuatro a seis semanas.

Por lo tanto, un ciclo típico de tratamiento (pero no exclusivo) se lleva a cabo en cuatro semanas con: 150 UI/m^2/día, dividido en dos dosis por dos semanas, 30 UI/m^2/día durante tres días, 15 UI/m^2/día durante tres días, 10 UI/m^2/día durante tres días, 10 UI/m^2 en días intercalados, por tres dosis.

La ACTH nunca debe ser suspendida de forma abrupta, pues se suprime la secreción endógena de ACTH. El objetivo de la reducción gradual de la dosis permite al organismo retomar su secreción endogéna. En Brasil, la ACTH no se encuentra disponible.

Las formulaciones disponibles para importación son:

- Corticotropina (extracto de gándula pituitaria porcina, 39 aminoácidos de acción corta):
  - Gel 80 UI/ml – 100 UI = 0,72 mg.
  - Polvo liofilizado – 100 UI = 0,72 mg.
- Cosintropina/tetracosactrina (sintético, 24 aminoácidos, acción corta)
  - 100 UI = 1,0 mg.
- Cosintropina/tetracosactrina (sintético, 24 aminoácidos, acción larga)
  - 100 UI = 2,5 mg.

Antes de iniciar y durante el tratamiento con ACTH, se deben realizar algunos exámenes y, si es necesario, se deben tomar ciertas precauciones:

- Realizar derivado de proteína purificada (PPD), para descartar la posibilidad de tuberculosis.
- Efectuar radiografía de torax en la presencia de sintomatología respiratoria.
- No se deben administrar vacunas 10 días antes de la administración de ACTH ni durante el tratamiento.
- Verificar los signos vitales, incluyendo la presión arterial.
- Realizar examen físico, descartando cualquier evidencia de infección.
- Realizar examen de orina para descartar la presencia de glucosa e infección urinaria.
- Realizar examen de heces para descartar la presencia de sangre en heces.
- Realizar hematología, electrolitos, cálcio, magnésio y fósforo basal y a las dos y cuatro semanas de tratamiento.
- Realizar ecocardiograma a las dos y cuatro semanas de tratamiento (cardiomiopatía hipertrófica).
- Indicar protector gástrico, especialmente si se observó sangre en heces.
- La presión arterial debe ser monitoreada diariamente durante la primera semana de tratamiento, y después tres veces a la semana hasta que se retire el tratamiento.
- Investigar la presencia de glucosa en orina dos veces a la semana durante el tratamiento.
- Repetir la hematología y electrolitos a las dos y cuatro semanas de tratamiento.
- Considerar un nuevo ecocardiograma a las dos y cuatro semanas de tratamiento.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier evidencia de infección.

Inmunoglobulinas

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es estéril, compuesta de productos purificados de sangre humana, extraídos del plasma de más de mil donantes. Los productos contienen generalmente más de 95% de IgG no modificada y trazas de IgA o IgM.

Los individuos con epilepsia pueden presentar varios tipos de anormalidades inmunológicas, como bajo nivel de IgA sérica, ausencia de subclases de IgG e identificación de anticuerpos que son patogénicos o secundarios a enfermedades primarias [canales de potasio y calcio voltaje dependientes[24], descarboxilasa del ácido glutámico[25] y del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)][26].

El mecanismo de acción de la IGIV en epilepsia parece ser principalmente inmunológico. El principal componente de la IGIV (molécula de IgG) atraviesa la barrera hematoencefálica, aumentando significativamente la concentración de IgG en el líquido cefalorraquideo (LCR), siendo probable que llegue al cerebro y tenga una acción central[27]. Los efectos terapéuticos de la IGIV también pueden tener un impacto sobre las vías del sistema inmune, incluyendo la modulación de los niveles plasmásticos de interferon, interleukina-6 (IL-6) e IL-8[28]. Por otra parte, el efecto inmediato del tratamiento se observa no sólo en un único tipo de epilepsia, sino en varios, incluyendo formas idiopáticas y sintomáticas, indicando mecanismos de acción no inmunológicos o un efecto anticonvulsivante mediante neuromodulación directa.

El tratamiento con IGIV mostró una reducción significativa en la frecuencia de las crisis en niños con síndrome de West y síndrome de Lennox-Gastaut, observándose control completo de las crisis en 20% (en todos los tipos) a 100% (síndrome de West criptogénico)[29]. Otro estudio con diez pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, que recibieron placebo o IVIG 400 mg/kg, en dos ocasiones, con un intervalo de dos semanas, constató disminución en las crisis epilépticas en 42% y 100% en dos de los niños [30]. Van Rijckevorsel-Harmant et al.[31] realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia de la IGIV como tratamiento adyuvante. No hubo diferencia significativa en la reducción de 50% o más de las crisis entre el grupo tratado y el grupo placebo, pero hubo una mejor respuesta en el grupo con crisis focales. El número de pacientes incluidos en los diferentes grupos fue pequeño, es decir, 61 pacientes divididos en cuatro grupos: 18 pacientes en el grupo placebo, 14 pacientes recibieron 100 mg IGIV/kg, 14 pacientes IGIV 250 mg/kg y 15 pacientes IGIV 400 mg/kg, lo que puede haber contribuído en los resultados no satisfactorios. En este estudio no hubo eventos adversos graves. En el estudio de Turkay et al.[32], seis pacientes con epilepsia intratable recibieron IGIV 200 mg/kg tres veces por semana. La frecuencia de las crisis y el EEG mejoraron significativamente en cuatro pacientes y parcialmente en dos pacientes.En un estudio abierto publicado en 2007, 13 pacientes con epilepsia refractaria recibieron cuatro dosis de IGIV 400 mg/kg con intervalos de tres semanas, observándose reducción en la frecuencia de las crisis en siete de ellos[28].

En el 2008, después de la revisión de la literatura por la European Federation of Neurological Sciences, se recomendó el uso de IGIV para la epilepsia refractaria, con la advertencia que se observó mejoría en la mitad de los casos, siendo frecuente las recaídas[33].

Algunos síndromes epilépticos, como la encefalitis de Rasmussen, entre otros, pueden tener origen inmunológico y responder a la inmunoterapia como la IGIV y los corticosteroides. Se han reportado evidencias de beneficio en estudios observacionales en encefalopatías epilépticas, como la encefalitis de Rasmussen, sídrome de Landau-Kleffner y estado de mal epiléptico eléctrico durante el sueño.

Pocos pacientes con el síndrome de Landau-Kleffner presentan mejoría del lenguaje a largo plazo durante el tratamiento con IGIV. Los

que responden al tratamiento, la mejoría es significativa, ameritando repetir el tratamiento con IGIV. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con niveles elevados de IgG en el LCR presentan mejor chance de respuesta[34]. En pacientes con encefalitis de Rasmussen, se observa mejoría en la frecuencia de las crisis y del cuadro neurológico con dosis de 200 a 400 mg/kg/día, utilizada en pulsos durante varios meses seguidos[35]. Son necesarios estudios controlados a fín de definir cuales síndromes se benefician de este tratamiento.

De acuerdo con una reciente revisión, en base a los estudios publicados, actualmente ninguna conclusión definitiva puede ser elaborada sobre la eficacia de la IGIV en el tratamiento de la epilepsia. Si la IVIG puede ser un tratamiento eficaz para algunos tipos de epilepsia refractaria, como el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de West, las evidencias son aún desconocidas. Ninguna conclusión se puede realizar acerca de IGIV como monoterapia o como terapia adyuvante con otros FAEs. Este tema es muy importante para los clínicos que se enfrentan a un número cada vez mayor de opciones de FAEs y necesitan hacer una elección, basada en evidencias, entre la IGIV y otros medicamentos. Actualmente no existe ningun estudio controlado y aleatorizado que evalúe los efectos de la IGIV en el tratamiento de la epilepsia no refractaria[36].

Piridoxina (vitamina B6)

La vitamina B6 desempeña varias funciones en el cuerpo humano, como la transaminación de aminoácidos, las reacciones de descarboxilación, la modulación de la actividad de las hormonas esteroideas y la regulación de la expresión de los genes. La deficiencia de esa vitamina puede causar deficiencia de ácido gamma-amonobutírico (GABA) y crisis epilépticas. Si no es tratada, puede provocar secuelas neurológicas permanentes. Por lo tanto, es importante conocer las vías normales del metabolismo de la vitamina B6, el papel de las fosfatasas alcalinas en su transporte al cerebro y los trastornos del metabolismo de la vitamina B6.

La vitamina B6 ha sido utilizada en muchos pacientes con epilepsia. Sólo una pequeña proporción de ellos tienen un trastorno específico en el metabolismo de la vitamina B6. La mayoría de los otros la reciben como un complemento de los FAEs. Algunos pacientes con síndromes epilépticos específicos, tales como espasmos infantiles, fueron controladas las crisis con dosis variables de vitamina B6. Estudios recientes sugieren que la forma activa de la vitamina, fosfato de piridoxal, es mejor que el prototipo.

Metabolismo normal de la vitamina B6

La piridoxina es una vitamina soluble en agua que está presente en el organismo como piridoxal, piridoxal aldehído, amina piridoxamina y sus respectivos 5'-fosforil ésteres. La vitamina B6 es ingerida en la dieta, está presente en muchos alimentos, incluyendo carnes, cereales, legumbres y algunas frutas. Una proporción de la vitamina B6 deriva de la flora bacteriana intestinal[37]. Los componentes fosforilados de la vitamina B6 son convertidos en bases libres por fosfatasas alcalinas intestinales y absorvidos en el intestino delgado superior por un sistema mediado por transportador[38].

La absorción es rápida y los componentes pasan a la circulación portal y son absorvidos por el higado. Aquí, la piridoxina, piridoxamina y piridoxal son fosforilados por una quinasa de piridoxal a ésteres 5'-fosfato y el fosfato de piridoxina y fosfato de piridoxamina son oxidados para formar fosfato de piridoxal. El fosfato de pirixodal es liberado a partir del higado a la circulación, donde se liga a la albumina, representando aproximadamente 60% de la vitamina B6 circulante, con menores cantidades de piridoxina, piridoxamina y piridoxal.

Solamente los componentes libres pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Para penetrar en ella, el fosfato de piridoxal es clivado a pi-

ridoxal y transportado hacia el LCR por un mecanismo de transporte activo, así como la piridoxina y la piridoxamina. El transporte de los componentes de la vitamina B6 del LCR hacia las células cerebrales ocurre por un mecanismo semejante. La hipofosfatasia es una enfermedad metabólica hereditaria y rara caracterizada por raquitismo con reducción de la actividad de la fosfatasa alcalina en el plasma decidual. Puede estar presente durante la infancia o la edad adulta. Varias manifestaciones clínicas reflejan diferentes formas de expresión del gen de la fosfatasa alcalina. En un tipo específico de hipofosfatasia el transporte deficiente de vitamina B6 causa crisis epilépticas que responden a la vitamina B6, pero son resistentes a todos los FAEs[39, 40].

En las células cerebrales, la vitamina B6 es incorporada después que la piridoxina quinasa cataliza la fosforilación del piridoxal, piridoxina y piridoxamina. Posteriormente, la piridoxina y el fosfato de piridoxamina son oxidados para formar fosfato de piridoxal[41]. El fosfato de piridoxal posee una excelente capacidad de recoger electrones, lo que lo hace un versátil catalizador orgánico. A excepción de la glucógeno fosforilasa, todas las enzimas utilizan fosfato de piridoxal como un cofactor para aminoácidos o aminas. En el cerebro, enzimas dependientes de fosfato de piridoxal están involucradas en el metabolismo de los aminoácidos y los neurotransmisores tales como dopamina, serotonina, glutamato, glicina, GABA, D-serina, y la taurina. Por lo tanto, defectos en el metabolismo de piridoxal fosfato también pueden causar importantes consecuencias neurológicas.

Trastornos innatos del metabolismo de la vitamina B6

Además de la hipofosfatasia, se conocen otras tres enfermedades que provocan alteraciones en el metabolismo de la vitamina B6. La primera es la deficiencia de la piridoxamina-fosfato oxidasa, que provoca un encefalopatía epiléptica neonatal que no responde a la piridoxina, siendo sensible al fosfato de piridoxal[42]. La segunda es hiperprolinemia tipo II, que puede causar epilepsia sensible a piridoxina[43]. La acumulación de ácido pirrolina-5-carboxílico resulta en la inactivación y un cuadro de deficiencia de fosfato de piridoxal[44]. La tercera es la epilepsia dependiente de piridoxina, que ha sido considerada un error innato del metabolismo en el transporte de la vitamina B6 [45]. En el 2006, se descubrió también que la deficiencia de alfa-aminoadípico semialdehído deshidrogenasa también puede causar la inactivación de piridoxal fosfato[46]. Los defectos genéticos relacionados con la deficiencia de piridoxal fosfato y epilepsia dependiente de piridoxina fueron confirmados en los últimos años.

¿Cuál es el mejor tratamiento: piridoxina o piridoxal fosfato?

En la prácitca clínica, particularmente en Taiwan y Japón, la piridoxina y el piridoxal fosfato fueron utilizados como FAEs en pacientes con espasmos infantiles y epilepsia generalizada y focal en la infancia.

En un estudio que incluyó 94 niños con edades entre ocho meses y 15 años con epilepsia idiopática intratable (con crisis parciales y generalizadas), 10% de los pacientes respondieron a piridoxal fosfato y la mitad de ellos, también a la piridoxina[47]. Los autores prefieren utilizar piridoxal fosfato como primera elección en algunos niños con epilepsia de difícil control, una vez que las crisis que responden a piridoxina también responden a piridoxal fosfato, pero no en viceversa, contando que el piridoxal fosfato es tan económico como la piridoxina.

Epilepsia dependiente de piridoxina

Piridoxina 100 mg IV, o piridoxal fosfato (la forma activa de la piridoxina) 10 mg/kg, IV, deben ser administrados a recién nacidos con crisis

que no responden a los FAEs convencionales. Si no hay respuesta a la piridoxina, se puede administrar ácido folínico (leucovorina 2,5 mg, IV) por la posibilidad de convulsiones sensibles a ácido folínico.

La epilepsia dependiente de piridoxina descrita en 1954 es una patología rara, con una incidencia cerca de uno por cada 400 mil nacimientos[48]. En la forma de incicio precoz típica, las crisis se inician en los primeros días de vida. En la forma de inicio tardío típica, las crisis epilépticas se presentan hasta los tres años de vida[49]. Los pacientes de inicio precoz pueden desarrollar convulsiones prenatales, cerca a las 20 semanas de gestación. Un tercio de los pacientes presentan encefalopatía neonatal, siendo recién nacidos muy alertas, con irritabilidad importante y muy sensibles a los estímulos. Las alteraciones sistémicas incluyen dificultad respiratoria, dolor y distensión abdominal, vómitos, así como acidosis metabólica. Varios tipos de crisis se inician en los primeros días de vida y son resistentes a los FAEs convencionales. Pueden haber anomalías estructurales del cerebro, como hipoplasia de la parte posterior del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelar o hidrocefalia, y otras complicaciones cerebrales, como hemorragia cerebral o anormalidades en la sustancia blanca[50].

La actividad epileptiforme responde inmediatamente (en minutos) a la administración por vía IV de 100 mg de piridoxina. Sin embargo, puede ocurrir depresión cerebral después de la primera dosis de piridoxina en 20% de los niños con deficiencia de piridoxina. Los niños pueden ponerse hipotónicos y dormir por varias horas.

En la forma de inicio tardío, puede observarse encefalopatía y alteraciones estructurales del cerebro. Las crisis epilépticas pueden comenzar en cualquier momento hasta los tres años de edad[51]. Frecuentemente, las crisis epilépticas ocurren en el contexto de una enfermedad febril que puede evolucionar a un estado de mal epiléptico. La mayoría de las veces, hay una respuesta inicial a los FAEs tradicionales, sin embargo, los efectos desaparecen con el tiempo.

Piridoxina 100 mg/día por vía oral generalmente controla la actividad convulsiva con una a dos dosis. La depresión cerebral no es una complicación de la forma de inicio tardío.

La única manera de confirmar el diagnóstico de deficiencia de piridoxina es retirar la piridoxina y demostrar la recurrencia de las crisis, que otra vez responden rápidamente a la piridoxina. El tratamiento es para toda la vida y la dosis de piridoxina utilizada es generalmente de 15 mg/kg/día hasta 500 mg/día. Las dificultades de aprendizaje parecen ser una complicación frecuente en la forma de inicio precoz[50]. La demora en meses o años en el tratamiento de estos pacientes provoca alteraciones motoras graves con dificultades de aprendizaje y alteraciones sensoriales. Algunos estudios sugieren que todos los recién nacidos con convulsiones, incluso si hay sospecha de asfixia perinatal o sepsis, deben recibir una dosis IV de vitamina B6. Del mismo modo, en los niños que tuvieron epilepsia hasta los tres años de edad, se debe realizar un ensayo terapéutico con vitamina B6, VO[51].

Los niños con crisis epilépticas sensibles a piridoxina o ácido folínico y recién nacidos con epilepsia resistente al tratamiento deben ser sometidos a una evaluación mas profunda, incluyendo la medición en orina o plasma de alfa-aminoadípico semialdehído (alfa-AASA). La mayoría de los casos de epilepsia piridoxina-dependiente son debido a la deficiencia de la deshidrogenasa de alfa-AASA (también conocida como antiquitina), error innato del metabolismo autosómico recesivo causado por defectos en el gen ALDH7A1 que provoca la acumulación de alfa-AASA. Se recomienda el análisis de la mutación del gen ALDH7A1 en pacientes con cribado bioquímico anormal y/o una clara evidencia de respuesta al ácido folínico o la piridoxina. Los pacientes con deficiencia de antiquitina deben recibir suplementación crónica con ácido folínico y/o piridoxina[46].

Dosis de mantenimiento

- 50 a 100 mg/día, VO. Un estudio observacional en el Reino Unido recomienda la dosis de 30 mg/kg/día[49].

Efectos adversos

- SNC: cefalea, crisis epilépticas (después de dosis elevadas por vía IV), somnolencia.
- Endocrinos y metabólicos: acidosis, disminución de ácido fólico.
- Gastrointestinales: náuseas.
- Hepáticos: aumento de transaminasas.
- Neuromusculares: neuropatía, parestesias.
- Otros: reacciones alérgicas.

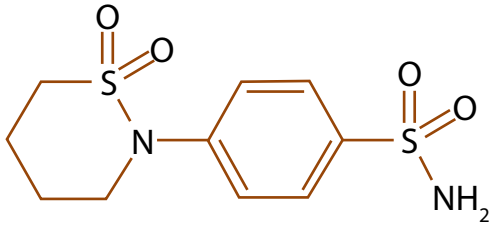
Interacciones medicamentosas

Barbitúricos, fenitoína (PHT) y fosfenitoína: piridoxina puede aumentar el metabolismo de esos FAEs, especialmente en dosis altas.

Precauciones

Las presentaciones parenterales pueden contener aluminio. Concentraciones tóxicas de aluminio pueden presentarse con el uso prolongado y altas dosis o en pacientes con disfunción renal. Los prematuros presentan mayor riesgo debido a la inmadurez de la función renal y a la posibilidad de recibir aluminio de otras fuentes.

Sultiame



Fórmula empírica: $C_{10}H_{14}N_2O_4S_2$.

El sultiame, derivado de sulfonamida, fue introducido como FAE en 1960. Su principal mecanismo de acción ocurre mediante la inhibición de la anhidrasa carbónica en el SNC. Es efectivo cuando es uitilizado en monoterapia en el tratamiento de las crisis epilépticas en niños con epilepsia parcial benigna con paroxismos centrotemporales, en la cual también promueve la mejoría del EEG, siendo el tratamiento de elección para esa epilepsia en paises de Europa Central, como Alemania y Austria[52].

En un estudio clínico randomizado, su eficacia fue comparada con el levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia rolándica. A pesar que el número de pacientes incluídos era bajo, la eficacia del levetiracetam y el sultiame en prevenir crisis epilépticas en un periodo de 24 semanas no mostró una diferencia significativa. Aunque la tasa de abandono debido a eventos adversos fue mayor con levetiracetam, no alcanzó significación estadística. Eventos adversos serios, como síntomas depresivos con ideas suicidas, fueron observados en dos pacientes en el grupo con levetiracetam. El número de pacientes que completaron el estudio fue significativamente mayor en el grupo con sultiame en comparación con el grupo con levetiracetam[53].

Sultiame también puede ser utilizado en encefalopatías epilépticas, principalmente en las que presentan patrón de espícula-onda continua durante el sueño, como el estado de mal electrográfico del sueño y el síndrome de Landau-Kleffner, y en los pacientes con trastornos del comportamiento asociados a epilepsia, conducta hiperquinética, epilepsia del lóbulo temporal, crisis mioclónicas, crisis tónico clónicas generalizadas (TCGs) y crisis jacksonianas.

Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la acción de la anhidrasa carbónica en las células gliales, lo que eleva las concentraciones de dióxido de carbono y acidifica el espacio extracelular, resultando en una reducción del influjo de cálcio en los receptores NMDA y depresión de la excitabilidad neuronal intrínseca. También actúa inhibiendo los canales de sodio voltaje dependientes y la liberación de glutamato[54].

Se debe observar la eficacia del tratamiento después de dos semanas. Si después de seis a ocho semanas no se observan beneficios clínicos, pue-

de ser necesario ajustar la dosis o la medicación no está presentado los resultados esperados.

Absorción y distribución

- La biodisponibilidad después de la administración oral es de 100%.
- Tiempo máximo: una a cinco horas.
- Tiempor para el *steady-state*: ± tres días (adultos); ± dos días (niños).
- Unión a proteínas plasmáticas: 29%.
- Farmacocinética: lineal.

Metabolismo

- Parcialmente metabolizado en el higado y los metabolitos no son farmacológicamente activos.

Eliminación

- Vida media de eliminación en adultos: ocho a quince horas.
- Vida media de eliminación en niños: cinco a siete horas.
- Excreción renal: 80% a 90% de la dosis administrada es excretada en la orina, de la cual 32% es sultiame no metabolizado.

Interacciones medicamentosas

- Efectos de los FAEs sobre sultiame: carbamazepina (CBZ) y primidona (PRM) pueden elevar la depuración de sultiame y reducir sus niveles plasmáticos.
- Efectos del sutiame sobre los FAEs: sultiame puede aumentar los niveles plasmáticos de lamotrigina, PB y PHT.
- Los antiácidos compuestos de magnesio y bismuto pueden reducir la absorción gastrointestinal de sultiame, disminuyendo los niveles plasmáticos.

La administración concomitante con PRM, pricipalmente en niños, está asociada a interacciones farmacodinámicas importantes, excerbando los efectos adversos, como mareo, inestabilidad para la marcha y somnolencia.

Por ser un derivado de la sulfonamida, la administración concomitante con alcohol resulta en interacciones farmacodinámicas semejantes a las observadas con disulfiran y secundarias a vasodilatación, como cefalea pulsátil, náuseas, vómitos, depresión respiratoria, taquicardia, hipotensión, ambliopía, arritmia, excitación y disminución del nivel de consciencia.

La administración concomitante con otros FAEs, inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, TPM y ZNS) puede potenciar la formación de cálculos renales, acidosis metabólica, hemodilución y alteraciones electrolíticas.

No se sabe si sultiame afecta el metabolismo de los anticonceptivos orales. Teóricamente, puede elevar los niveles plasmáticos de los ACOs, siendo necesario disminuir las dosis.

Los efectos adversos más comunes son parestesias en las extremidades y cara, taquipnea, hiperpnea, disnea, mareo, cefalea, diplopia, taquicardia y pérdida del apetito.

En relación a los efectos adversos graves, infrecuentemente puede inducir falla renal, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y polineuritis. Siendo un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se asocia a efectos adversos como nefrolitiasis, acidosis metabólica y hemodilución con alteraciones de los electrolitos. Puede ocurrir también aumento del número de crisis.

Efectos adversos no graves y poco frecuentes incluyen ansiedad, alucinaciones, dolor articular y pérdida de peso.

La mayoría de los efectos adversos son dosis dependiente, mejorando o desapareciendo con la reducción de la dosis.

Dosis

- Adultos: 200 a 600 mg/dia.
- Niños (dos a 12 años): 5 a 10 mg/kg/día.

Se debe iniciar con dosis bajas e ir titulando, para evitar los efectos adversos. En adultos, administrar 50 mg, dos veces al día; aumentar cada semana 100

mg/día, dividido en dos dosis, hasta obtener la respuesta deseada. La dosis de mantenimiento varía de 200 a 600 mg/día, dividido en dos dosis.

En niños, iniciar con 5 mg/kg/dia; despues de una semana, aumentar a 10 mg/kg/día, manteniendo esa dosis dividida en dos tomas al día.

Si no se observa respuesta en uno a dos meses, el tratamiento debe ser descontinuado. La descontinuación se debe realizar de forma gradual por un período de dos semanas.

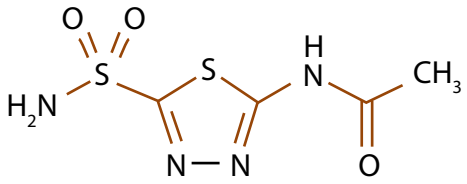
Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar hematología, electrolitos y función renal. Los electrolitos deben ser monitoreados durante el tratamiento, inicialmente cada semana o al mes y posteriormente cada tres a seis meses. Los niveles de vitamina D deben ser monitoreados y suplementados si es necesario.

Concentración sérica terapéutica

El mejor control de las crisis en adultos con politerapia es probable que ocurra con una concentración plasmática de sultiame entre 2 y 10 mg/l (7 a 34 mmol/l). En los niños con politerapia, es probable que se produzca con concentraciones plasmáticas de sultiame entre 1 y 3 mg/l (de 3 a 10 mmol/l).

Acetazolamida

Estructura química
N-(5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetamida. Peso molecular:222,25.



Fórmula empírica: C4H6N4O3S2

A pesar de pertenecer al grupo de las sulfonamidas, la acetazolamida (ACZ) es diferente de los antibióticos que contienen sulfonamida. La ACZ no contiene el grupo arilamina en la posición N4, que contribuye en las reacciones alérgicas asociadas a los antibióticos. La estructura química de la acetazolamida presenta algunas semejanzas con la ZNS.

La ACZ, es un medicamento relativamente seguro, potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, fue inicialmente utilizada en el tratamiento de la epilepsia por Bergstrom et al. en 1952[55]. A partir de ahí, viene siendo utilizada empiricamente en el tratamiento de la epilepsia refractaria focal o generalizada y en la epilepsia catamenial. Estudios no controlados mostraron que la ACZ puede ser efectiva en el tratamiento de diferentes tipos de crisis, siendo descrito su uso en monoterapia en el tratamiento de las crisis TCGs en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil[56], en el tratamiento de las crisis mioclónicas y aquinéticas y como terapia adjunta en la epilepsia focal, siendo su uso limitado por el desarrollo de tolerancia. Lim et al.[57] evaluaron la eficacia de la ACZ en un pequeño grupo de mujeres con epilepsia catamenial no controlada. La eficacia fue similar en los pacientes con epilepsias focales o generalizadas y epilepsias temporales y extratemporales. Se observó reducción significativa en la frecuencia de crisis en 40% de los pacientes y reducción significativa en la severidad de las crisis en 30%. No hubo diferencia en relación a la eficacia respecto al tratamiento continuo o intermitente. Se reportaron solamente efectos adversos menores y la tolerancia se presentó solo en 15%[57]. Katayama et al.[58] evaluaron el efecto de la administración a largo plazo de la ACZ en epilepsia, verificando la relación entre la concentración plasmática y la eficacia. En relación a los tipos de epilepsias y crisis epilépticas, no se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la eficacia de este fármaco. Sin embargo, los pacientes con remisión de las crisis durante más de tres años fueron aquellos con epilepsia focal sintomática y los que sólo tenían crisis focales, sugiriendo ser más efectivo en esos casos. En cuanto a la combinación con otros antiepilépticos, fue más eficaz cuando se combinó con CBZ y clonazepam. No hubo diferencia en la concen-

tración plasmática de los pacientes que respondieron o no al medicamento[58].

Indicaciones para epilepsia

- Tratamiento adyuvante en las crisis TCGs y parciales.
- Tratamiento adyuvante en las crisis de ausencia atípica, atónicas y tónicas.
- Terapia intermitente en las crisis catameniales.
- Síndrome de Lennox-Gastaut.

Contraindicaciones

- No está contraindicada en ningún tipo de crisis o epilepsia; no es común la exacerbación de las crisis.

Mecanismo de acción

- Potente inhibidor de la anhidrasa carbónica en el cerebro, enzima que cataliza de forma reversible, la hidratación de CO_2 y la deshidratación del ácido carbónico.
- La inhibición de la anhidrasa carbónica resulta en el aumento de CO_2 intracelular, en la reducción del pH intracelular y en la depresión de la actividad neuronal.
- Aumenta la concentración tesidual de ácidos grasos (como PHT y PB), que puede contribuir en su eficacia como terapia adyuvante.
- El desarrollo de tolerancia ocurre con frecuencia, posiblemente como consecuencia del aumento de la producción de anhidrasa carbónica por las células gliales.

Perfil de eficacia

- El inicio de acción es rápido, en pocos días.
- Tolerancia de los efectos de la ACZ frecuentemente se desarrolla entre uno a seis meses.
- La descontinuación del tratamiento puede re-establecer la eficacia, siendo apropiado su uso intermitente, como en la epilepsia catamenial.
- Utilizada más frecuentemente como terapia adjunta que en monoterapia.

Farmacocinética

Absorción y distribución

- Biodisponibilidad oral: superior al 90%.
- Ingestion concomitante con los alimentos: no atrasa o reduce la absorción.
- Tiempo máximo: dos a cuatro horas.
- Farmacocinética: lineal.
- Unión a proteínas: 90% a 95% (90% del fármaco en el organismo está unido a la anhidrasa carbónica tesidual).
- Volumen de distribución: 0,3 l/Kg concentración total, 1,8 l/Kg concentración libre).
- Concentración salival: no se sabe si la ACZ es secretada en la saliva o incluso si esta concentración es similar a los niveles libres en plasma.

Metabolismo

- La ACZ no es metabolizada.

Eliminación

- Vida media en adultos: diez a 15 horas.
- Excreción renal: 100% de la dosis administrada es excretada no metabolizada en la orina.

Interacción con otros fármacos antiepilépticos

- No existen reportes de FAEs que afecten la depuración y concentración plasmática de la ACZ.
- La ACZ puede elevar los niveles plasmáticos de CBZ, PB y PHT.
- La ACZ puede disminuir la absorción de PRM.
- No existen reportes de otras medicamentos (no FAEs) que afecten la depuración y el nivel plasmático de ACZ.
- La ACZ puede aumentar los niveles plasmáticos de ciclosporina.
- La ACZ puede disminuir los niveles plasmáticos de litio.

- La ACZ utilizada con bicarbonato de sodio puede elevar el riesgo para la formación de cálculos renales.
- La ACZ no altera el metabolismo de los anticonceptivos orales.

Efectos adversos

La inhibición de la anhidrasa carbónica parece ser el mecanismo responsable de los efectos adversos, como acidosis metabólica, parestesias y cálculos renales. Los efectos relacionados al SNC pueden ser minimizados con al aumento gradual de la dosis. La acidosis metabólica es generalmente compensada. Los pacientes deben ser tratados con bicarbonato oral para niveles de CO2 entre 15 y 18 mEq/l o menos.

Si es posible, se debe evitar ACZ en pacientes que reciben TPM, ZNS o en DC, pues esos tratamientos también predisponen a acidosis metabólica y cálculos renales. Los pacientes deben ser estimulados a ingerir bastante agua.

La anorexia y la pérdida de peso pueden mejorar con la reducción de la dosis.

Efectos adversos comunes

Parestesias, principalmente hormigueo en las manos y los pies, mareo, ataxia, visión borrosa, poliuria, alteración del gusto, sobre todo para las bebidas carbonatadas, acidosis metabólica, disminución del apetito, náuseas, vómitos, diarrea y erupción cutánea.

Efectos adversos raros y no serios

Nefrolitiasis secundaria a la reducción de citrato urinario, discrasias sanguíneas, alteraciones visuales y miopía transitoria, tinitus, depresión, disminución de la libido y pérdida de peso.

Efectos adversos serios

Raramente pueden ocurrir síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxia y necrosis hepática fulminante, así como agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas.

Dosis

- Adultos y niños mayores de 12 años: 250 a 1.000 mg/día.

Se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/día, una o dos veces al día, y realizar ajustes de 250 mg/día en intervalos de tres a siete días, si es necesario y tolerado.

- Niños menores de 12 años: 10 a 20 mg/kg/día. Dosis de 20 a 30 mg/kg/día pueden ser necesarias, si es bien tolerada.

Se debe inciar con 3 a 6 mg/kg/día, una o dos veces al día, y realizar ajustes de 3 a 6 mg/kg/día en intervalos de tres a siete días, si es necesario y tolerado.

Muchos pacientes presentan respuesta satisfactoria con dosis relativamente bajas de ACZ, aproximadamente 500 mg/día para los adultos y 10 mg/kg/día para los niños, esta dosis debe ser revaluada, evitando aumentos innecesarios.

Epilepsia catamenial: 8 a 30 mg/kg/día.

En la epilepsia catamenial, se ha utilizado de forma continua e intermitente durante los días de excerbación de las crisis. Dosis hasta de 1.000 mg/día pueden ser necesarias y son bien toleradas. Después de establecida la dosis efectiva y bien tolerada, se puede administrar durante los días necesarios, sin necesidad de aumento gradual.

La introducción lenta de la medicación aumenta la tolerabilidad a los efectos sedativos. Con el desarrollo de tolerancia, la suspensión de la medicación re-establece el efecto terapéutico previo.

Durante la descontinuación de la ACZ, se deben ajustar las dosis de los medicamentos concomitantes, pues los niveles séricos de otros FAEs se pueden alterar. Si es posible, la ACZ debe ser descontinuada de forma gradual, en un período de uno a tres meses. En pacientes que reciben el tratamiento de forma intermitente, la descontinuación gradual no es necesaria.

El nivel terapéutico adecuado para el control de las crisis en pacientes en monoterapia ocurre con concentraciones plasmáticas alrededor de 10 a 14 mg/l (45 a 63 µmol/l).

Contraindicaciones

Debe ser utilizada con precaución en pacientes con tratamiento asociado a un mayor riesgo de cálculos renales

No debe ser usado en pacientes con acidosis hiperclorémica y con cirrosis hepática debido al riesgo de hiperamonemia severa. Historia de reacción alérgica a los antibióticos del grupo de las sulfonamidas no es una contraindicación absoluta para el uso de ACZ. No debe administrarse a pacientes que ingieren altas dosis de aspirina debido al riesgo de anorexia, taquipnea, letargo, coma y muerte. También está contraindicado en pacientes con enfermedad de Addison e insuficiencia suprarrenal debido a la tendencia de pérdida de potasio.

Bromuros

Aunque ya no se utilizan de rutina en el tratamiento de la epilepsia, los bromuros también pueden tener un papel en el tratamiento de los pacientes con epilepsia refractaria o que no toleran otros FAEs, sin embargo, también pueden tener efectos adversos importantes.

Historia

Después de su aislamiento en 1826, a partir de las aguas del mar Mediterráneo, por un breve período los bromuros fueron considerados la "cura" para la hepatoesplenomegalia, la sífilis y el eczema. Además, el compuesto tenía propiedades antiafrodisíacas. En el siglo 19, el ion bromuro se utilizó por primera vez como FAE cuando Sir Charles Locock en 1853, trató a varios de sus pacientes con bromuro de potasio[59]. En la forma de bromuro de potasio, bromuro de sodio y bromuro de amonio, los bromuros han sido ampliamente utilizados con éxito durante 59 años. La introducción del PB en 1912 ofreció una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la epilepsia. En 1937, el descubrimiento de la PHT marcó el final de los bromuros en la era moderna de los FAEs.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción preciso de los bromuros permanece desconocido. Hay evidencia que pueden actuar de una manera similar al GABA en la estabilización de las membranas, provocando la hiperpolarización de las neuronas[60]. Los experimentos en ratones que recibieron continuamente bromuro no mostraron cambios en el metabolismo, transporte, o sitios de unión del GABA. El ion bromuro también puede inhibir a la anhidrasa carbónica[61].

Uso

Se realizaron estudios no randomizados, controlados con placebo, para determinar la eficacia de los bromuros. A pesar de que se han utilizado en el pasado en los adultos, la mayoría de los informes recientes se refieren al tratamiento de niños y adolescentes.

La serie más grande (196 niños) se publicó en 1953. Los pacientes recibieron un elixir de bromuro triple (una combinación de bromuro de amonio, bromuro de potasio y bromuro de sodio) en dosis crecientes hasta que fueron efectivas o se produjo sedación. Ciento nueve de estos pacientes no habían mostrado respuesta a otros fármacos antiepilépticos. Sesenta y un pacientes obtuvieron control completo de las crisis, 39 mejoraron significativamente (reducción del 75% de las crisis), 15 lograron una reducción de menos del 50% y 81 no presentaron respuesta. Respecto al tipo de crisis, aparentemente el elixir fue más eficaz en las crisis TCGs, parciales, mioclónicas y aquinéticas. Las crisis de ausencia no mostraron mejoría. Los eventos adversos reportados fueron somnolencia (asociado con niveles superiores a 20 mEq/l) y erupciones cutáneas acneiformes[62].

Boenigk et al.[63] trataron 68 niños y adolescentes con crisis TCGs refractarias con dosis no especificadas de bromuro de potasio. Treinta y tres por ciento de los pacientes lactantes menores quedaron libres de crisis. Doce pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut no presentaron respuesta, ocu-

rriendo un aumento de las crisis tónicas en un tercio de ellos. No hubo eventos adversos reportados.

Woody[60] informó el resultado de la terapia con bromuros en niños con epilepsia refractaria. Se administraron 10 mg/kg/día de sales de bromuro (triple elixir), dividido en dos a tres dosis para niños entre 2 y 17 años de edad. Los tipos de epilepsias incluían epilepsia fotosensible, epilepsia con afasia adquirida, síndrome de Lennox-Gastaut y crisis parciales. Seis de los 11 pacientes tuvieron una mejoría de al menos el 75% de las crisis epilépticas. Tres pacientes mostraron una mejoría transitoria y dos no tuvieron ninguna reducción. La dosis efectiva media fue 33 mg/kg/día, produciendo una concentración plasmática de 14,1 mEq/l. Salivación y disartria se reportaron en un paciente con un nivel sérico de 30,5 mEq/l.

Sesenta pacientes con crisis TCGs resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos fueron incluidos en un estudio abierto y no randomizado[64]. Los pacientes recibieron dosis variables de sales de bromuro. La tasa de respuesta al tratamiento, definida como reducción del 50% en la frecuencia de crisis por al menos un mes fue de 58%. Esta mejoría se mantuvo durante una promedio de 36 meses. La dosis promedio para estos pacientes fue de 81,2 mg/kg, produciendo una concentración promedio en el suero de 31,6 mEq/l. Los efectos adversos fueron frecuentes, ocurriendo en el 53% de los pacientes, e incluyeron somnolencia, apatía, hipotonía, ataxia, temblor y acné. En la mayoría de los casos, estos efectos fueron controlados por la interrupción o reducción de la dosis de bromuro. Once pacientes abandonaron el tratamiento.

Aunque el número de pacientes con mejoría en estos informes no parece extraordinariamente alta, es importante recordar que la mayoría no habían mostrado respuesta a otros fármacos antiepilépticos. En la actualidad, la población en la que los bromuros deben considerarse son los niños sometidos previamente a todos los demás medicamentos antiepilépticos disponibles, con poco o ningún éxito. Para la mayoría de ellos, también se está considerado el tratamiento con DC. Debido a las restricciones en la dieta y estilo de vida impuesto por la adhesión a la DC, los padres y los médicos pueden considerar ensayar los bromuros antes de iniciar la DC. El uso de bromuros también requiere un control de la dieta para mantener un consumo constante de cloruro de sodio.

Dosis

- Adultos: 3 a 6 g/día.
- Niños menores de seis años: 600 a 800 mg/día, en dos a tres dosis.
- Niños mayores de seis años: 300 mg a 1 g, tres veces al día.
- Las dosis difieren dependiendo del investigador. Debido a la larga vida media, la dosis de carga de bromuros no está recomendada. La eficacia del tratamiento debe ser evaluada en dos a tres semanas.

Absorción

- Los bromuros son solubles en agua y fácilmente absorvidos a partir del tracto gastrointestinal. La concentración máxima en plasma ocurre en aproximadamente 90 minutos.

Distribución y metabolismo

- Los bromuros son encontrados en el cuerpo en la misma distribución que los cloruros. Inicialmente, los iones de bromuro sustituyen a los iones cloruro y hacen que la cantidad que se pierde en la orina aumente hasta que se alcanza el equilibrio. El ion bromuro atraviesa fácilmente la placenta y pasa a la leche materna y puede causar hipotonía fetal, irritabilidad y depresión neurológica cuando se utiliza durante el embarazo o la lactancia. Los compuestos del bromuro no sufren metabolismo.

Eliminación

- Ellos son eliminados principalmente por los riñones, aunque una cantidad más pequeña se

elimina en las heces, el sudor, la saliva, la leche materna y lágrimas. De manera similar a los iones de cloruro, los iones bromuro se reabsorben por los túbulos renales. El aclaramiento renal es de 267 ± 1,7 mg/kg/día. La vida media de eliminación varía entre 10,5 y 14 días, de modo que no se alcanza la concentración estable del fármaco hasta los 40 a 50 días

Nivel sérico

- El rango terapéutico de las concentraciones séricas de bromuro ha sido reportado por diferentes investigadores, que no siempre están de acuerdo.

Interacciones

- Debido a que no se metabolizan, los bromuros no tienen el número de interacciones medicamentosas que es común con otros antiepilépticos. La interacción más significativa de los bromuros es la interacción fármaco-comida con el ion cloruro. Cuando el cloruro de sodio se ingiere en forma de sal de mesa, el ion cloruro desplaza el ion bromuro, no permitiendo a los bromuros que se acumulen en el organismo como se esperaba. Por lo tanto, se recomienda que la ingesta de cloruro de sodio se mantenga constante durante el tratamiento con bromuro de sodio. Esta interacción ha sido utilizada en los casos de toxicidad por bromuros, para lo cual se administran grandes cantidades de cloruro de sodio o cloruro de amonio para acelerar la excreción de bromuros.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los bromuros son significativos y potencialmente fatales, siendo necesario monitorear los niveles séricos para tratar la epilepsia con seguridad. Los problemas más comúnmente vistos implican al CNS, la piel y el tracto gastrointestinal

Sistema nervioso central

- La somnolencia es el síntoma más común y parece estar relacionada con la dosis. La somnolencia excesiva debería ser una indicación para realizar el nivel sérico de bromuro. La somnolencia se asocia con concentraciones superiores a 20 mEq/l.
- Bromismo es el término utilizado para describir los síntomas asociados con niveles altos de bromuro en sangre. Los síntomas varían de leves, como la fatiga y la falta de concentración, a otros mucho más graves. Bromismo grave se presenta con concentraciones superiores a 200 mg/100 ml y puede manifestarse como agitación, dolor de cabeza, delirio y demencia, que puede ir acompañada de alucinaciones. Otros signos neurológicos pueden ser observados, como hiporreflexia, pérdida de los reflejos pupilares, papiledema, aumento de la presión del LCR, desaceleración de la actividad eléctrica cerebral y pérdida del reflejo nauseoso. El tratamiento consiste en suspender el fármaco, aumentar la ingesta de cloruro de sodio y la hidratación y administrar diuréticos. La hemodiálisis puede ser necesaria en casos graves o refractarios.

Alteraciones cutáneas

- Pueden presentarse erupciones acneiformes y lesiones granulomatosas. Las erupciones acneiformes ocurren generalmente en la cara y pueden expandirse al cuello, el pecho y los brazos. El medicamento se debe suspender. Las lesiones granulomatosas, llamadas bromodermas, se caracterizan por abscesos intraepidérmicos y extenso infiltrado en el sitio de estas erupciones. No están relacionadas con la dosis y responden con la interrupción del tratamiento.

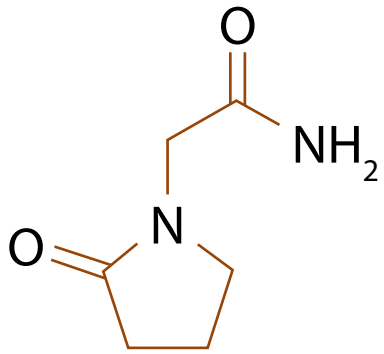
Alteraciones gastrointestinales

- Pérdida de apetito y peso son frecuentes en los pacientes con concentraciones elevadas de bromuro. En casos de bromismo, los síntomas incluyen boca seca y lengua áspera y dolorosa.

Efectos genitourinarios y embarazo

- Como se describió al inicio, los bromuros pueden causar disminución de la libido e impotencia.

Piracetam



Fórmula empírica: $C_6H_{10}N_2O_2$.

Las epilepsias mioclónicas progresivas cursan con sacudidas mioclónicas incapacitante y resistentes al tratamiento.

El piracetam (2-oxo-pirrolidina acetamida) es un derivado del neurotransmisor GABA y presenta un potencial considerable en el tratamiento de las mioclonías. Hasta el momento, no se han descrito interacciones medicamentosas entre el piracetam y otros FAEs[65].

Aunque las dosis más altas parecen mejorar la respuesta, un claro efecto de dosis-respuesta no se ha demostrado y la dosis óptima no se ha establecido.

En un estudio doble ciego realizado en 1998, se observó una clara mejoría de las mioclonías en pacientes con enfermedad Unverricht-Lundborg, con una dosis de 24 g/día. Los autores también observaron una mejoría significativa y clínicamente relevante en las pruebas de deterioro motor, incapacidad funcional y evaluación global tanto por el investigador como por el paciente. La relación dosis-respuesta fue lineal entre las dosis diarias de 9,6 g, 16,8 g y 24 g de piracetam y mejoría significativa en la incapacidad funcional también se observó a las dosis más bajas[66]. Estos resultados fueron similares a los reportados previamente en un estudio doble ciego por Brown et al. en 1993[65].

Genton et al.[67] revisaron las publicaciones existentes sobre el uso del piracetam en el tratamiento de las mioclonías corticales de diferentes etiologías e incluyeron su experiencia personal en la epilepsia mioclónica progresiva. Concluyeron que los dos estudios doble ciego con placebo citados presentan resultados que permiten recomendar piracetam en casos de mioclonías corticales. Las variaciones individuales de la dosis (7 a 24 g por día) existen, pero la respuesta esta relacionada con la dosis, de tal manera que la dosis debe aumentarse hasta que se obtenga el efecto óptimo. La tolerabilidad después de su uso a largo plazo con dosis altas de piracetam fue muy buena, sin toxicidad o efectos adversos graves. Los efectos adversos fueron ocasionales, leves y transitorios. En su experiencia con 12 pacientes con epilepsia mioclónica progresiva que recibieron hasta 45 g de piracetam al día, adicionado al tratamiento antiepiléptico previo, hubo una marcada mejoría sin efectos adversos significativos. La mejoría se mantuvo por siete años[67].

El piracetam es un medicamento bien tolerado. Los efectos adversos son poco frecuentes y, en la mayoría de los casos, leves y transitorios. Algunos pacientes pueden experimentar fatiga, insomnio transitorio, ansiedad, irritabilidad, dolor de cabeza, agitación, nerviosismo, temblores e hiperquinesia. Otros efectos adversos incluyen aumento de peso, depresión clínica, debilidad, aumento de la libido e hipersexualidad.

Se debe evitar la retirada súbita del medicamento, pues puede causar crisis de abstinencia. No se ha descrito el mecanismo por el cual el piracetam ejerce su efecto.

Èl uso de piracetam puede mejorar las mioclonías corticales de cualquier etiología, como terapia adyuvante a los FAEs existentes o en monoterapia, mejorando la discapacidad y la calidad de vida. Se debe considerar seriamente en el tratamiento de pacientes con mioclonías corticales de difícil control.

Referencias bibliográficas

1. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. Mayo Clin Bull. 1921;2:307.
2. Swink TD, Vining EPG, Freeman JM. The ketogenic diet: 1997. Adv Pediatr. 1997;44:297-329.
3. Wheless J. The ketogenic diet: fact or fiction. J Child Neurol. 1995;10:419-23.
4. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. Lancet Neurol. 2008;7:500-6.
5. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Arch Neurol. 1998;55(11):1433-7.
6. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998;102:1358-63.
7. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, et al. The ketogenic diet: a 3- to 6- year follow-up of 150 children enrolled prospectively. Pediatrics. 2001;108:898-905.
8. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Study Group. Epilepsia. 2009;50(2):304-17.
9. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. J Child Neurol. 2006:21:193-8.
10. Klepper J, Leiendecker B. Glut 1 deficiency syndrome, 2007 update. Dev Med Child Neurol. 2007;49:707-16.
11. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. Neurology. 1997;49(6):1655-61.
12. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. Epilepsia. 2005;46:1810-9.
13. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? Epilepsia. 2007;48: 77-81.
14. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2002;43:1072-5.
15. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. Brain Develop. 2006; 28:358-65.
16. Kang HC, da Chung E, Kim DW, et al. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia. 2004;45:1116-23.
17. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pysik P, et al. Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children. JAMA. 2003;290:912-20.
18. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, et al. Kidney stones and ketogenic diet: risk factors and prevention. J Child Neurol. 2007;22:375-8.
19. Vining EP, Pysik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. Dev Med Child Neurol. 2002;44:796-802.
20. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. Dev Med Child Neurol. 2006;48:978-81.
21. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. Brain Dev. 2013 Nov 19.
22. Conry JA. Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. Epilepsia. 2004;45(suppl. 5):S12-S6.
23. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. Lancet Neurol. 2005;4(11):712-7.
24. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. Epilepsy Res. 2006;71(2-3):135-41.
25. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. J Neuroimmunol. 2009;211(1-2):120-3.
26. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. Arch Neurol. 2009;66(4):458-64.
27. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(suppl.):S72-S5.

28. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, et al. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. Epilepsia. 2007;48:1739-49.
29. Ariizumi M, Baba K, Hibio S, et al. Immunoglobulin therapy in the West syndrome. Brain Develop. 1987;9(4):422-5.
30. Illum N, Taudorf K, Heilmann C, et al. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. Neuropediatrics. 1990;21(2):87-90.
31. van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, et al. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first doubleblind/dose finding clinical study. Int J Clin Lab Res. 1994;24(3):162-6.
32. Türkay S, Baskin E, Dener S, et al. Immune globulin treatment in intractable epilepsy of childhood. Turkish J Pediatrics. 1996;38(3):301-5.
33. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous munoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol. 2008;15:893-908.
34. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. Paediatr Drugs. 2005;7:377-89.
35. Granata T. Rasmussen's syndrome. Neurol Sci. 2003;24:S239-S43.
36. Geng J, Dong J, Li Y, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy (review).The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, 2011.
37. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. Physiol Rev. 1989;69:1170-98.
38. Said HM. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. Annu Rev Physiol. 2004;66:419-26.
39. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, et al. Pyridoxine dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. J Child Neurology. 2002;17:222-4.
40. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. Pediatr Neurol. 2004;30:216-8.
41. Kang JH, Hong ML, Kim DW, et al. Genomic organization, tissue distribution and deletion mutation of human pyridoxine 5'-phosphate oxidase. Eur J Biochem. 2004;271:2452-61.
42. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am) ine 5'-phosphate oxidase. Hum Mol Genet. 2005;14:1077-86.
43. Walker V, Mills GA, Peters SA, et al. Fits, pyridoxine, and hyperprolinaemia type II. Arch Dis Child. 2000;82:236-7.
44. Farrant RD, Walker V, Mills GA, et al. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. J Biol Chem. 2001;276:15107-16.
45. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. Biochem Biophys Acta. 2003;1647:36-41.
46. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med. 2006;12:307-9.
47. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. Arch Dis Child. 2005;90:512-5.
48. Been JV, Bok LA, Andriessen P, et al. Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands. Arch Dis Child. 2005;90:1293-6.
49. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. Arch Dis Child. 1999;81:431-3.
50. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, et al. Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. Dev Med Child Neurol. 1996;38:998-1006.
51. Chou ML, Wang HS, Hung PC, et al. Late onset pyridoxine-dependent seizures: report of two cases. Acta Paediatr Taiwan. 1995;36:434-8.
52. Rating D, Wolf C, Bast T for the Sulthiame Study Group. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia. 2000;41(10):1284-8.
53. Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). Eur J Ped Neurol. 2013;17:507-14.

54. Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, et al. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3.
55. Bergstrom WH, Garzoli RF, Lombroso C, et al. Observations on metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitors in epileptics. Am J Dis Child. 1952;84:71-3.
56. Resor SR, Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. Neurology. 1990;40:1677-81.
57. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, et al. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. Epilepsia. 2001;42:746-9.
58. Katayama F, Miura H, Takanashi S. Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies. Brain Dev. 2002;24:150-4.
59. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. Ped Neurol. 1999;21:523-8.
60. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. J Child Neurol. 1990;5:65-7.
61. Balcar VJ, Erdo SL, Joo F, et al. Neurochemistry of GABAergic system in cerebral cortex chronically exposed to bromide in vivo. J Neurochem. 1987;48:167-9.
62. Livingston S, Pearson PH. Bromides in the treatment of epilepsy in children. Am J Dis Child. 1953;86:717-20.
63. Boenigk HE, Saelke-Treumann A, May T, et al. Bromides: useful for treatment of generalizaed epilepsies in children and adolescents? Cleve Clin J Med. 1989;56:S272.
64. Steinhoff BJ, Kruse R. Bromide treatment of pharmaco-resistant epilepsies with generalized tonic-clonic seizures: a clinical study. Brain Dev. 1992;14:144-9.
65. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. Mov Disord. 1993;8:63-8.
66. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:344-8.
67. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. Pharmacopsychiatry.1999;32(suppl. 1):S49-S53.

Parte 6

La programación terapéutica

19. ¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos?
Jaderson Costa da Costa

20. Estrategias medicamentosas en las epilepsias parciales. Papel de los diagnósticos sindrómicos y subsindrómicos
André Palmini
Érika Viana

21. Cuando interrumpir el tratamiento antiepiléptico
Luciano de Paola

22. El tratamiento en condiciones especiales
Iscia Lopes Cendes
Fernando Cendes

23. Epilepsias refractarias
Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

19 ¿Cuándo iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos?

Jaderson Costa da Costa

Profesor Titular de Neurología de la Falcutad de Medicina de la Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Jefe del Servicio de Neurología del Hospital São Lucas de PUCRS. Director médico del Programa de Cirugía de Epilepsia de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Tratar o no tratar!

Casca: He fell down in the market-place, and foamed at mouth, and was speechless.
Brutus: 'Tis very like - he hath the falling sickness.

Julius Caesar, acto I, escena II
William Shakespeare

En este capítulo, será abordado cuando se debe iniciar el tratamiento, considerando las diferencias regionales, los pros y contras del tratamiento, algunos estudios sobre la primera crisis y el riesgo de recurrencia, factores importantes en la decisión para el qué hacer mientras se define el diagnóstico.

Se trata de un tema controversial. En la literatura médica, ninguno se posiciona claramente en cuanto a la decisión de tratar o no tratar la primera crisis. Probablemente, esa falta de definición sea una consecuencia de la diversidad de factores que deben ser ponderados antes de iniciarse el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs). Veamos más adelante los factores más importantes a ser considerados para el inicio de tratamiento.

Tratamiento de la primera crisis no provocada: diferencias regionales

El criterio para iniciar el tratamiento con FAEs varía considerablemente de acuerdo a cada país y entre los médicos. En el Reino Unido, una crisis aislada no es tratada[1,2]. Se estima que sólo un 15% reciben fármacos antiepilépticos en el Reino Unido[3,4]. En los Estados Unidos, la mayoría (aproximadamente el 70%) se tratan con FAEs[5]. ¿Será que la literatura que leen los médicos del Reino Unido y de los EE.UU. es diferente?. Probablemente no. Existen otros factores que deben tenerse en cuenta, los aspectos médico legales, las idiosincracias locales que juzgan la conducta del médico (el buen y el mal médico), el impacto psicosocial y las extremas diferencias entre las tasas de recurrencia.

Aspectos médico legales, como el proceso médico, a veces permiten que el médico pueda tratar más precozmente y con mayor facilidad.

Las características locales, como en algunas regiones, la recurrencia de las crisis, pueden llevar a juzgar que el médico no está capacitado.

En relación al impacto psicosocial de las crisis, se sabe que una crisis en un individuo que realiza una actividad pública puede tener mayor repercusión y presión para un tratamiento más precoz.

Por último, al analizar la literatura, son preocupantes los diferentes índices de recurrencia presentados por diversos autores, con discrepancias significativas. Si la decisión médica se basara únicamente en las tasas de recurrencia, el profesional se sentiría cómodo tanto con la literatura que reporta índices muy bajos (27%) y por lo tanto, promoviendo a no dar tratamiento luego de la primera crisis, como con la literatura que describe índices muy elevados (81%) y por lo tanto, incentivando a un tratamiento precoz.

Aspectos que influyen en la decisión de iniciar el tratamiento

- Diferencias regionales.
- Aspectos médico legales.
- Aspectos relacionados con la práctica médica local.
- Impacto psicosocial de las crisis.
- Índices de recurrencia de 27% a 81%.

Seizures beget seizures Gowers, 1881

Pero que es los que está detrás de esa preocupación? La afirmación de Gowers, en 1881, de que las crisis "atraen" crisis, se cristaliza en el inconsciente y la preocupación que todos tenemos en que eventualmente esa primera crisis podría "atraer" nuevas crisis!. En los seres humanos, no hay ninguna evidencia de que las crisis "atraen" crisis o que la epilepsia es una enfermedad progresiva[6].

Cuál es el riesgo de recurrencia después de una primera crisis?. En la tabla 1 se describen los estudios, población estudiada (muestra), el tipo de estudio (retro o prospectivo), edad de los pacientes, tiempo de seguimiento, y la recurrencia. Estos estudios epidemiológicos muestran que los valores varian de 27% a 81%. Observe, que los datos son divergentes, pero los estudios son diferentes, así como las muestras y el tiempo de seguimiento. De hecho, el intento de considerar tales estudios similares es como comparar naranjas con tomates!.

Tabla 1. Índices de recurrencia en la literatura médica[7]

Autores	Población estudiada	Tipo de estudio	Rango etario	Tiempo de seguimiento	Recurrencia (%)*
Thomas[8]	Pacientes del servicio de EEG	Retrospectivo	Niños y adultos	3,5 a 8,5 años	27%
Costeff[9]	Niños de la clínica pediátrica	Retrospectivo	Niños	33 a 60 meses	50%
Saunders y Marshall[10]	Pacientes del servicio de EEG	Retrospectivo	Adolescentes y adultos	10 a 52 meses	33%
Blom et al.[11]	Niños de la clínica pediátrica	Prospectivo	Niños	3 años	59%
Cleland et al.[12]	Pacientes de la clínica neurológica	Retrospectivo	Adolescentes y adultos	3 a 10 años	39%
Hauser et al.[5]	Pacientes de cuatro hospitales	Prospectivo	Niños y adultos	6 a 55 meses	27%
Goodridge y Shorvon[13]	Historias médicas	Retrospectivo	Niños y adultos	0 a más de 15 años	81%
Elwes et al.[14]	Pacientes atendidos en un hospital después de la primera crisis TCG	Prospectivo	Niños y adultos	1 a 69 meses	71%

Autores	Población estudiada	Tipo de estudio	Rango etario	Tiempo de seguimiento	Recurrencia (%)*
Camfield et al.[15]	Servicio de EEG después de la primera crisis	Retrospectivo	Niños	Promedio de 31,4 meses	52%
Annegers et al.[16]	Historias médicas	Retrospectivo	Niños y adultos	Hasta 10 años	56%
Hopkins et al.[3]	Pacientes atendidos en el Hospital con crisis, sin enfermedad neurológica previa	Prospectivo	Adolescentes y adultos	Hasta 3 años	52%
Hart et al.[4]	Pacientes de la clínica general	Predominantemente prospectivo	Niños y adultos	2 a 4 años	78%
First Seizure Trial Group [17]	Pacientes de 35 hospitales después de la primera crisis TCG	Prospectivo	Niños y adultos	Hasta 3 años	51% no tratados y 25% tratados
Shinnar et al.[18]	Pacientes de tres hospitales y clínica privada	Prospectivo	Niños	2 a 8 años	44%

* Considerado el mayor seguimiento.

¡No existen evidencias de que crisis "atraen"crisis!

Las diferencias en las tasas de recurrencia publicadas probablemente se deban a las diferentes metodologías utilizadas.

Por lo tanto, la crítica que se hace a estos estudios involucra diversos aspectos, como cuál es la población estudiada? Hubo un estudio de los diferentes tipos de crisis? Cuál fue el período entre la primera crisis y el inicio del estudio? Cuál fué el tiempo de seguimiento? Se utilizaron FAEs? Fueron evaluados los factores de riesgo, tales como lesiones estructurales, electroencefalograma anormal y/o el examen neurológico, historia familiar de crisis, antecedentes de convulsiones febriles y la presencia la parálisis de Todd?

Por lo tanto, en 14 estudios realizados entre 1959 y 1996, incluyendo adultos y niños, la recurrencia varió de 27% a 81% (Tabla 1).

Recurrencia después de la primera crisis en niños

El riesgo global de recurrencia en niños es del 42%, siendo 53% la mayor hasta los seis meses, hasta el año 69%, y hasta los dos años 88%. La recurrencia acumulada fue del 29% en el primer año, 37% el segundo año, 42% en el quinto año y 44% en el octavo año. Sólo el 3% recurrieron después de cinco años[18]. Esto muestra cuán diferente es considerar los estudios que evalúan sólo uno o dos años de seguimiento de aquellos que evalúan cinco años de seguimiento.

En cuanto a la etiología de las crisis, las sintomáticas remotas, osea, aquellas secundarias a una lesión no progresiva del sistema nervioso, presentan casi el doble de recurrencia (68%) de las crisis criptogénicas (37%)[18]. Cabe señalar que este estudio fue publicado antes de la nueva clasificación que separa las criptogénicas de las idiopáticas. Por

lo tanto, en esta serie se incluyen crisis benignas idiopáticas de la infancia, lo que contamina la evaluación. Tal vez, por lo tanto, el EEG anormal y la crisis inicial durante el sueño sean factores relacionados con mayores tasas de recurrencia. Como en las crisis idiopáticas de la infancia con paroxismos centrotemporales, la mayoría de las crisis ocurren durante el sueño (72,2%; Tabla 2) y el EEG muestra anormalidades paroxísticas en las áreas centrotemporales. No sorprende el hecho de que el EEG anormal y las crisis durante el sueño esten asociados con una mayor recurrencia (Tabla 2).

Tabla 2. Horario de recurrencia de las crisis en la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales

Ocurrencia de las Crisis	Da Costa y Palmini*[19]	Lerman y Kivity[20]	Loiseau et al.[21]
Sueño	72,2%**	76%	76,8%
Sueño y vigilia	11,1%	17%	23,2%
Vigilia	16,7%	7%	--

* Pacientes de la clínica privada; **31,8%: entre 21 y 3 horas: 9,1% entre 3 horas 1 minuto y 4 horas; 54,5% entre 5 y 8 horas; 4,6% a las 15 horas (siesta).

En las crisis sintomáticas remotas, los factores relacionados con mayor recurrencia fueron crisis febril previa y edad de inicio de las crisis antes de los tres años[18]. El EEG anormal se relaciona a mayor recurrencia, siendo ese riesgo dos veces mayor que en aquellos con EEG normal. Una vez más, hay que señalar que esta diferencia puede deberse a crisis idiopáticas benignas con EEG anormal (paroxismos centrotemporales)[22]. Este hecho debe ser considerado, porque el 25% de las epilepsias de la infancia son benignas con paroxismos centrotemporales, por lo que es muy probable que esta forma contamine las estadísticas. Cabe señalar que esta es la primera crisis, por lo que no es epilepsia. Sin embargo, todas la epilepsias comienzan con una primera crisis!.

Las crisis generalizadas tónico-clónicas tienen un indice de recurrencia de 44%, las parciales complejas, 79%, y las crisis de ausencia, crisis atónicas, mioclónicas y espasmos infantiles presentan una recurrencia de practicamente 100%[15].

Recurrencia en niños

El riesgo de recurrencia general es de 42%, siendo mayor en los primeros seis meses.

Las crisis sintomáticas remotas presentan mayor tasa de recurrencia.

EEG anormal y crisis inicial durante el sueño se relacionan con mayor índice de recurrencia.

La recurrencia es mayor para las crisis de ausencia, atónicas, mioclónicas y espasmos infantiles (100%), seguidas por las crisis parciales complejas (79%).

¿Los fármacos antiepilépticos modifican la recurrencia en niños?

Algunos estudios muestran que los FAEs no modifican la recurrencia[15] y otros estudios, randomizados y controlados, demuestran reducción en la recurrencia de hasta un 50%[23].

En un estudio meta-analítico de 16 estudios, realizado por Berg y Shinnar[24] para evaluar el riesgo de recurrencia después de una primera crisis, se evidenció que la etiología y el EEG fueron los mayores indicadores de recurrencia.

Riesgo de recurrencia después de la primera crisis

La etiología de las crisis y el EEG son los mayores indicadores de recurrencia.

Factores importantes para la decisión:

- Factores de riesgo para recurrencia.
- Compromiso neurológico previo (sintomática remota).
- EEG con anormalidades epileptiformes.

- Tipo de crisis.
- Historia familiar.
- Riesgo de traumatimos asociados:

En un estudio realizado por Buck et al.[25], se evidenció que las crisis provocaron trauma de cráneo en 24% de los pacientes, quemaduras en 16%, traumatismo dentario en 10% y alguna fractura en 6%. El tipo de crisis y el riesgo de trauma también deben ser considerados.

Riesgo asociado a los fármacos antiepilépticos

El riesgo de efectos adversos inaceptables es de aproximadamente 30%[26]. Se debe considerar los efectos sobre el desarrollo y el aprendizaje principalmente en niños, y considerar los efectos psicológicos de un tratamiento crónico y el costo económico.

Por lo tanto, la decisión de tratar o no la primera crisis debe ser individualizada y basada en el conocimiento de los riesgos y beneficios. Las informaciones epidemiológicas disponibles sirven solamente como una orientación en cuanto a la probabilidad de recurrencia.

Criterios para iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos

- Tener establecido el diagnóstico de que se trató de una crisis epiléptica y no una crisis pseudoepiléptica, como un episodio sincopal[19,27].
- Tener certeza de que el riesgo de recurrencia para ese paciente es elevado.
- Considerar el tipo de crisis, la severidad, el horario y el factor desencadenante.
- Considerar la posibilidad de que el paciente realmente se adhiera al tratamiento[28].
- Después de orientar al paciente y/o familiares, considerar cual es su deseo.
- Considerar el impacto social de una nueva crisis, y por tanto, la ocupación del paciente.
- Iniciar el tratamiento con FAEs cuando se tenga certeza del diagnóstico y del alto riesgo de recurrencia para el paciente, teniendo en cuenta siempre su deseo y/ o el de los responsables, después de orientarlos adecuadamente sobre los riesgos y beneficios.
- Recuerde que es probable que pueda evitar que muchos pacientes tengan recurrencia de crisis, advirtiéndoles de los factores desencadenantes, como las drogas, el alcohol, la fiebre, fotosensibilidad (TV, vídeos, discos, videojuegos), privación de sueño, estrés emocional y algunos otros mecanismos reflejos.

Referencias bibliográficas

1. Sander JWAS. Starting antiepileptic treatment. In: Duncan JS, Gill JQ (eds.). British Branch of the International League Against Epilepsy. Lecture notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend, 1995. p. 159.
2. Brodie MJ. Management of newly diagnosed epilepsy. In: Duncan JS, Gill JQ (eds.). British Branch of the International League Against Epilepsy. Lecture Notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend, 1995. p. 161.
3. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomography scanning in prediction of seizure recurrence. Lancet. 1988;721-6.
4. Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, et al. for the NGPSE (National General Practice Study of Epilepsy). Recurrence after a first seizure. Lancet i. 1990;336: 1271-4.
5. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. N Engl J Med. 1982;307:522-8.
6. Berg AT, Shinnar, S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. J Clinical Neurophysiol. 1997;14:102-10.
7. Hart YM. Principles of treatment of newly diagnosed patients. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. (eds.). The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 169-76.
8. Thomas MH. The single seizure: its study and management. JAMA. 1959;169:457-9.
9. Costeff H. Convulsions in childhood: their natural history and indications for treatment. N Engl J Med. 1965;273:1410-3.

10. Saunders M, Marshall C. Isolated seizures: an EEG and clinical assessment. Epilepsia. 1975;16:731-3.
11. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. Epilepsia. 1978;19:343-50.
12. Cleland PG, Mosquera I, Steward WP, et al. Prognosis of isolated seizures in adult life. Br Med J. 1981;283:1364.
13. Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6,000. II. Treatment and prognosis. Br Med J. 1983;287:645-7.
14. Elwes RDC, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. Lancet ii. 1985:752-3.
15. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. Neurology. 1985;35:1657-60.
16. Annegers JF, Hauser WA, Elveback, LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia. 1979;20:729-37.
17. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. Neurology. 1993;43:478-83.
18. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. Pediatrics. 1996; 98:216-25.
19. Da Costa JC, Palmini A. Epilepsias refratárias em crianças. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 817-29.
20. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients. Arch Neurol. 1975;32:261-4.
21. Loiseau P, Duche B, Cordova S, et al. Prognosis of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: a follow up study of 168 patients. Epilepsia. 1988;29:229-35.
22. Scaramelli A, Trentin GA, Da Costa JC. Epilepsia e sono. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 1. São Paulo: Lemos, 1998. p. 707-19.
23. Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Effect of antiepileptic treatment initiated after the first unprovoked seizure on the long-term prognosis of epilepsy. Neurology. 1994;44(suppl. 2):S337-S8.
24. Berg AT, Shinnar S. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure. A quantitative review. Neurology. 1991;41:965-72.
25. Buck D, Baker GA, Jacoby A, et al. Patient´s experience of injury as a result of epilepsy. Epilepsia. 1997;38:439-45.
26. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizure. Lancet. 1985;2:752-3.
27. De Paola L, Gates JR. Eventos não epilépticos. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 1. São Paulo: Lemos, 1998. p. 445-79.
28. Campos CJR, Alonso NB. Adesão ao tratamento e fracassos na terapêutica medicamentosa das epilepsias. In: Da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 789-805.

20 Estrategias medicamentosas en las epilepsias parciales
Papel de los diagnósticos sindrómicos y subsindrómicos

André Palmini

Neurólogo y neurofisiólogo clínico. Profesor del Departamento de Medicina Interna de la División de Neurología de la Faculdade de Medicina de la Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Jefe del Servicio de Neurología y Director Científico del Programa de Cirugía de Epilepsia del Hospital São Lucas de la PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil.

Érika Viana

Neurológa de la División de Neurología del Departamento de Medicina Interna de la Faculdade de Medicina de la PUCRS y del Programa de Cirugía de Epilepsia y Grupo de Estudios en Neuropsiquiatría del Servicio de Neurología del Hospital São Lucas de la PUCRS, Rio Grande do Sul, Brasil.

Tal vez la demostración más completa de la relevancia del diagnóstico sindrómico y subsindrómico de las epilepsias en la planificación de una estrategia de tratamiento, teniendo en cuenta la anticipada necesidad de altas dosis de fármacos antiepilépticos bien seleccionados (FAEs), surge de un estudio francés[1] que ha recibido gran atención por parte del comunidad epileptológica internacional[2]. El grupo de la Salpêtrière, París, evaluó prospectivamente las posibilidades de control completo de las crisis con FAEs en 1.696 pacientes ambulatorios que consultaron un servicio terciario de epileptología, por un período de uno a siete años. Todos fueron sometidos a una amplia evaluación clínica y electroencefalográfica y también imágenes por resonancia magnética (MRI). En el nivel sindrómico, el 82% de los pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas, pero sólo el 45% de los pacientes con epilepsia parcial criptogénica (sin lesión en la RM) y el 35% de aquellos con epilepsia parcial sintomática, obtuvieron control de las crisis con FAEs durante un período mínimo de un año. Sin embargo, tal vez el dato más valioso de este estudio se relaciona al papel del diagnóstico subsindrómico en la anticipación de la respuesta terapéutica. Por ejemplo, en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, el 31% de los pacientes sin esclerosis del hipocampo (criptogénica), pero sólo el 10% de aquellos con esclerosis del hipocampo y el 3% de los pacientes con lesiones mixtas (esclerosis del hipocampo + algún otro sustrato patológico) lograron control con la medicación. Del mismo modo, sólo el 24% de los pacientes con alteraciones del desarrollo cortical obtuvieron control completo. Por último, ese estudio abordó otro aspecto fundamental sobre el cual se basan las sugerencias terapéuticas que serán presentadas en este capítulo, a saber, la selección de las dosis de acuerdo con el diagnóstico sindrómico y subsindrómico de las epilepsias. Más de la mitad de los pacientes con epilepsias parciales, tanto criptogénicas como sintomáticas, que lograron control completo de las crisis necesitaron altas dosis de FAEs, muchas veces en politerapia. Excepto para la epilepsia parcial asociada a historia de traumatismo craneoencefálico, en todos los subsíndromes de epilepsia parcial sintomática, más de la mitad de los pacientes que

obtuvieron control con medicamentos lo lograron con dosis altas de un FAE o con politerapia. En este artículo se enfatiza en la importancia para el epileptólogo de los diagnósticos sindrómicos y subsindrómicos de la epilepsia en la elaboración de una estrategia farmacológica dirigida a controlar las crisis en pacientes con epilepsias parciales.

Tratar las crisis epilépticas y su tendencia a la recurrencia en pacientes con epilepsia es una de las funciones mas frecuentes de los neurólogos. La epilepsia es una entidad con una prevalencia elevada[3,4] y el control absoluto de las crisis con FAEs marca toda una diferencia en la vida de una persona con epilepsia. Los pacientes con crisis bien controladas tienen una integración social adecuada, mientras que aquellos con crisis recurrentes, a pesar del uso de medicamentos, generalmente son relegados a un segundo plano en la estratificación social. Por lo que, conocer profundamente los FAEs, su aplicación y los criterios que rigen la selección del esquema de tratamiento farmacológico para el control de las crisis epilépticas, sea tal vez, una de las principales responsabilidades que asume un médico cuando decide ser neurólogo. Desde el empirismo de los bromuros a la casualidad del descubrimiento del efecto antiepiléptico del valproato (VPA)[5], la investigación científica está evolucionando rápidamente hacia el desarrollo racional de FAEs, a partir de los avances en el conocimiento de los mecanismos intrínsecos en los agregados neuronales epileptogénicos[6,7]. Por lo tanto, algunos "blancos" farmacodinámicos que se correlacionan con la reducción de la actividad epileptogénica están bien definidos, y los FAEs disponibles en la actualidad probablemente actúan por medio de uno o más de una serie de mecanismos que reducen la excitabilidad neuronal. Estos incluyen la reducción de los potenciales de acción repetitivos generados por el influjo de sodio, o aumento de la actividad inhibitoria GABAérgica y la interferencia en la neurotransmisión de aminoácidos excitatórios, tales como el glutamato y aspartato[8]. Aunque son innegables los avances en el conocimiento de los mecanismos de acción de los antiepilépticos, los parámetros de laboratorio para definir que un agente en particular tiene un efecto antiepiléptico se han mantenido sin cambios durante las últimas décadas y se basan en la propiedad de los fármacos en reducir la tendencia y aumentar el umbral convulsivo inducido experimentalmente por la inyección de pentilenotetrazol o mediante la aplicación de electrochoque en animales experimentales[8]. El resultado directo es que todavía no se ha alcanzado una etapa de desarrollo racional de fármacos antiepilépticos basada en la etiología (patología) subyacente al foco epiléptico. Este aspecto se estudiará a lo largo de este capítulo, como una de las principales causas para una estrategia que sigue siendo insatisfactoria en el arsenal terapéutico disponible para el neurólogo, con la finalidad de controlar las crisis epilépticas. Existen dos maneras de abordar clinicamente el tratamiento de las crisis epilépticas, conviviendo con las limitaciones inherentes al desconocimiento de la mayor parte de los mecanismos fisiopatológicos y moleculares que subyacen en los agregados neuronales epileptogénicos. Una es la de aceptar más o menos pasivamente estas limitaciones y simplemente seleccionar los fármacos y las dosis según algunos patrones establecidos, como el tipo de crisis y la obtención de los niveles séricos estimados como "adecuados". El otro abordaje, que se describe y detalla en este capítulo, implica un enfoque activo para la selección de los fármacos, las dosis y combinaciones basadas en la integración continua entre el tipo crisis[9], tipo de síndrome epiléptico[10], y la presencia, tipo y extensión de la lesión estructural subyacente (subsíndrome epiléptico). Por otra parte, se propone que los pacientes con un mismo síndrome epiléptico se distribuyen a lo largo de un espectro de severidad de la epilepsia, y tal hecho debe ser constantemente considerado para decidir que dosis alcanzar de determinados fármacos para obtener el control adecuado de crisis[11]. Se debe enfatizar que la gravedad de la epi-

lepsia casi no varía entre los diferentes síndromes epilépticos, pero si dentro de un mismo síndrome. El reconocimiento o no de este aspecto tiene implicaciones prácticas en el grado de control de las crisis. En este capítulo, entonces, se intentará abordar de manera práctica este y otros aspectos, que buscan principalmente proporcionar una filosofía de enfoque en el tratamiento de las crisis epilépticas y también algunas sugerencias prácticas. A lo largo del capítulo serán fusionados datos y patrones bien establecidos de posturas derivadas de la experiencia práctica de los autores. Siempre que sea posible, porque sean de clara relevancia, usted, el lector, debe hacer su propio juicio acerca de los criterios de algunos de los enfoques generados de la experiencia de los autores. Al combinar la literatura con la experiencia personal, es posible contribuir un poco más en el abordaje práctico para el tratamiento de las epilepsias parciales. En primer lugar, se presentarán algunos datos epidemiológicos en el control de las crisis y un breve análisis de los aspectos conocidos y desconocidos que facilitan la ocurrencia de crisis en los pacientes con epilepsia. A continuación, serán discutidos brevemente algunos aspectos farmacológicos generales. Finalmente, hay una sección sobre las estrategias para la selección de los fármacos, dosis y combinaciones, con el análisis del escenario completo que implica el tipo de crisis, síndrome, presencia de lesión y la distribución del paciente a lo largo del espectro de severidad en su respectivo síndrome epiléptico.

Epidemiología del control de las crisis epilépticas en las epilepsias parciales

La experiencia de haber presenciado una o mas crisis epilépticas en un familiar próximo es universalmente descrito como un evento altamente traumático y que trae a la mente la posibilidad de un problema muy grave, que puede comprometer significativamente la calidad de vida de ese individuo. De hecho, el enorme temor que las crisis epilépticas impliquen una vida de limitaciones y sufrimiento es el principal responsable de una serie de estigmas que acompañan a las personas con epilepsia, sus familias y la población en general. Ingredientes para esto no faltan: las crisis ocurren de manera imprevisible y sus manifestaciones, la mayoría de las veces, tienen un impacto social francamente negativo. Sin embargo, el análisis científico del pronóstico de las epilepsias en cuanto a la posibilidad de remisión o control altamente satisfactorio con FAEs muestra un panorama mucho más optimista. Un análisis reciente de 564 pacientes con epilepsia seguidos durante nueve años, de forma prospectiva, por médicos generales en el Reino Unido, demostró que más del 85% obtuvieron remisión o control completo de las crisis con FAEs por un período de tres años y el 68%, por cinco años[12]. Cuando se analizaron estos datos de acuerdo con el tipo de crisis, el 80% de los pacientes con crisis parciales y el 91% de aquellos con crisis primariamente generalizadas obtuvieron remisión durante un mínimo de tres años. Curiosamente, aún cuando los autores dividieron los pacientes de acuerdo con la etiología probable de la epilepsia, se observó una alta tasa de remisión en todos los grupos. Por ejemplo, el 61% de aquellos con epilepsia sintomática a un insulto remoto (grupo que comprende la mayor parte de las epilepsias parciales), obtuvieron remisión de cinco años con el uso apropiado de FAEs. Otra forma de utilizar los estudios de población como indicadores de pronóstico en relación al control de las crisis también fue propuesto por el mismo grupo[13], sugiriendo cuatro escenarios pronósticos acerca de las posibilidades de control de las crisis. Aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia tienen una condición muy leve, autolimitada, que remite en un tiempo relativamente corto, es decir, después de algún tiempo, los pacientes dejaran de tener epilepsia. Otro 30% de estos pacientes tienen crisis fácilmente contro-

lables con FAEs y, con el tratamiento adecuado, permanecen muchos años en remisión. Un tercer grupo, que comprende aproximadamente el 20% de los pacientes con epilepsia, tiene una forma de control más difícil, requieren, en general, dosis más altas de uno o más FAEs y sin embargo tienden a tener crisis recurrentes de vez en cuando (aunque permanecen en remisión la mayor parte del tiempo). El 20% restante de los pacientes con epilepsia tienen crisis refractarias a los FAEs, al menos con los hasta ahora disponibles en el mercado. Un estudio detallado respecto a la epidemiología del control de las crisis fue mencionado al inicio del capítulo[1] y merece especial atención.

Por último, un reciente estudio multicéntrico que comparó diferentes prácticas de prescripción de FAEs en tres centros[14], mostró que la tasa de control total de las crisis fue muy similar, aproximadamente el 65%, independientemente del FAE de primera línea seleccionado [lamotrigina (LTG), carbamazepina (CBZ) o fenitoína (PHT)].

Desencadenantes de las crisis: conocidos y desconocidos, evitables e inevitables

Antes de discutir el tratamiento farmacológico de la epilepsia parcial, es importante resaltar el papel de una serie de factores, estados fisiológicos o eventos en la ocurrencia o precipitación de crisis en pacientes con epilepsia. Muchos de esos factores afectan universalmente la ocurrencia de las crisis, en cuanto que otros interfieren en las crisis de algunos pacientes, pero no se pueden generalizar.

Dos aspectos generalmente válidos son cruciales aquí. El primero es que las crisis epilépticas ocurren de forma imprevisible. No se sabe lo que exactamente determina que una crisis ocurra en un determinado día, en una hora dada, es decir, aunque la tendencia a repetir de las crisis está, por definición, siempre presente en los pacientes con epilepsia, las crisis en sí ocurren al azar y probablemente su aparición implica numerosos cambios sutiles en el control fisiológico de la actividad eléctrica de los grupos neuronales epileptogénicos[15]. Esa impredictibilidad en la ocurrencia de las crisis está en el propio desconocimiento científico sobre los aspectos mas esenciales de la epilepsia, y médicos y pacientes deben aprender a convivir con tales incertidumbres y minimizarlas. La aplicación de fórmulas matemáticas ligadas a la teoría del caos[16] puede mejorar la capacidad de predecir la ocurrencia de las crisis en pacientes con epilepsia.

El segundo aspecto, de aplicación general en pacientes con epilepsia, es que la baja adherencia al tratamiento con FAEs es uno de los principales, si no el principal precipitante de crisis[17,18]. Ese hecho aumenta la responsabilidad del neurólogo al prescribir el tratamiento antiepiléptico. No hay dudas que una buena adherencia al tratamiento está directamente relacionada con una selección acertada del FAE, su forma de introducción, la dosis que se desea alcanzar y las eventuales asociaciones con otros fármacos. Problemas en cada una de esas etapas, los cuales pueden generar efectos colaterales indeseables (pero prevenibles), o baja eficacia en cuanto al control de las crisis, interfieren en la adherencia al esquema prescrito. Además de eso, una serie de otros factores pueden precipitar crisis epilépticas en pacientes propensos, debiéndose identificar y evitar siempre que sea posible. En algunas circunstancias la indentificación de esos factores precipitantes puede demandar el uso de algunas estrategias terapéuticas más específicas. Por ejemplo, mujeres en edad fértil, con epilepsia parcial, comunmente refieren aumento de la frecuencia de las crisis en el período menstrual. Muchas llegan a referir que las crisis solamente ocurren en esa fase del ciclo menstrual. Algunas estrategias han sido propuestas para lidiar con tal situación. La más comúnmente utilizada es tratar de ajustar las dosis del FAE que la paciente ya está utilizando con el fin de protegerla también durante el período perimenstrual. En otras palabras, la idea es propor-

cionar un nivel de protección antiepiléptico que controle la excitabilidad neuronal anormal en todo momento, incluyendo el aumento de la epileptogenicidad promovida por las oscilaciones en los niveles de las hormonas sexuales. Sin embargo, algunas de estas pacientes ya están recibiendo dosis muy altas de uno o más FAEs, de modo que incrementos adicionales, a lo largo del mes, pueden causar efectos secundarios indeseables. En tales casos, de acuerdo con la literatura internacional[3,19] y los resultados obtenidos en la práctica diaria, se recomienda la asociación de clobazam (CLB) intermitente, a partir de tres a cuatro días antes de la fecha esperada de la menstruación y mantener durante los primeros tres a cuatro días de la misma. En aquellas pacientes que ya están utilizando CLB, se recomienda elevar 10 mg (un comprimido) la dosis diaria en el periodo perimenstrual.

De la misma manera, una serie de pacientes referirá mayor chance de ocurrir crisis en períodos en los cuales están durmiendo poco, estén pasando por momentos de tensión emocional o consumiendo bebidas alcohólicas. Se debe estar atento a estas situaciones e intentar seriamente ayudar a eso pacientes. Ayudarlos, no significa criticarles o prohibirles, de forma indiscriminada, a exponerse a situaciones en las que estos factores potencialmente desencadenantes de crisis estarán presentes. El neurólogo debe tratar de ajustar las dosis de los FAEs utilizados ante la eventual posibilidad que los pacientes se expongan a situaciones que pueden desencadenar crisis epilépticas, lo que implica un análisis individual de cada caso.

No se ha descubierto aún una manera de inmunizar a las personas, con epilepsia o no, a períodos de tensión o estrés emocional. Los conflictos y las preocupaciones son parte de la experiencia humana de estar vivo. Por lo tanto, no tiene sentido pedirle a los pacientes que "no se molesten", "procuren evitar situaciones de estrés emocional" y recomendaciones de este género. Si un paciente en particular está pasando por un momento emocionalmente difícil, lo mejor que se puede hacer es ajustar la dosis de (los) FAE(s) para protegerlo, incluso cuando esta bajo estrés. En particular, un estudio sobre los acontecimientos vitales "estresantes" y frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia no encontró una asociación significativa entre las variables[20]. Otro escenario común es representado por los adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia parcial y diversos grados de control medicamentoso, pero que desean participar en actividades sociales propias de su edad. Este hecho va implicar, necesariamente, la eventual ingestión de cantidades pequeñas o moderadas de bebidas alcohólicas y algunas noches con menos horas de sueño. Es muy difícil para una persona atravesar una adolescencia normal sin experimentar algunas de estas situaciones. Existen dos posturas posibles. Una es la que preconiza una virtual prohibición al paciente a participar en actividades inherentes a su grupo etario. Se prohíbe la ingestión de cualquier cantidad de bebidas alcohólicas y se convence a los padres del adolescente que el o ella debe dormir temprano para no aumentar la frecuencia de las crisis. Esto tranquiliza al médico y los padres, pero crea un enorme conflicto en la vida del paciente, lo que contribuye mucho a una serie de comorbilidades psicológicas que presentan estos jóvenes con epilepsia. La propuesta alternativa es tratar de ajustar las dosis de los antiepilépticos, de la mejor manera posible, incluyendo un margen de seguridad que se adapte a la posible exposición a situaciones que potencialmente reducen el umbral epileptogénico. Esta postura aumenta la adherencia al tratamiento e induce en el paciente la percepción que se está respetando su condición de joven adolescente y el médico está haciendo todo lo posible para reducir el impacto funcional de la epilepsia en su vida. Por último, un aspecto que merece especial atención. Muchos niños (especialmente) con epilepsia parcial tienen aumentado la probabilidad de crisis cuan-

do tienen fiebre. No se trata de niños con convulsiones febriles, pero con crisis tanto en presencia como en ausencia de fiebre, en los cuales el aumento de la temperatura corporal provoca una mayor frecuencia de las crisis. En un porcentaje significativo de estos niños, se encuentra una causa bien definida para infecciones recurrentes, en general las vías respiratorias superiores. La otitis, amigdalitis o sinusitis recurrente a menudo causan fiebre y por consiguiente crisis epilépticas. La corrección anatómica predisponente para estas infecciones recurrentes provoca una gran mejoría de la situación y debe ser activamente investigado. Además, se puede discutir con los padres aumentos transitorios de la dosis de los antiepilépticos durante los procesos infecciosos. Una alternativa es aplicar la misma estrategia que se discutió previamente en algunas mujeres con exacerbación de crisis durante el período perimenstrual, es decir, el uso intermitente de CLB.

Principios básicos de la farmacocinética para el uso adecuado de los fármacos antiepilépticos y planificación de las dosis

Como con cualquier medicamento, la disponibilidad biológica de un FAE para actuar en el SNC está determinado por un proceso dinámico que se inicia por las variables vinculadas a su absorción, continúa con su distribución en los diferentes compartimentos del cuerpo y culmina con los mecanismos para su eliminación, a través de procesos metabólicos y de excreción. La organización temporal de estos procesos durante el tratamiento crónico por vía oral, como en el tratamiento de la epilepsia, no debe sugerir que se trata de pasos de estancamiento. De hecho, a medida que un fármaco es absorbido, pasa a ser distribuído y metabolizado de manera que estos procesos prácticamente coexisten en el tiempo. Su división tiene, fundamentalmente, fines didácticos. El primer factor limitante de la acción de los FAEs ingeridos por vía oral es el porcentaje absorbido, así como la velocidad de su absorción enteral. Tal hecho depende de la hidro y liposolubilidad del fármaco, así como del pH gástrico en el momento de la ingestión. Como un ejemplo práctico, es importante recordar que la presencia de alimentos en el estómago retarda la absorción de VPA, mientras que aumenta la absorción de la carbamazepina (CBZ)[17]. La velocidad de absorción determina el tiempo necesario para que el fármaco alcance su concentración máxima. Si bien se absorbe y entra en la circulación sistémica, el fármaco se distribuye en varios tejidos del cuerpo, de nuevo dependiendo de su grado de lipo e hidrosolubilidad y de la proporción que se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. El volumen de distribución (Vd), de cada fármaco en particular, se mide a partir de la cantidad que sale de la circulación sistémica para distribuirse en los tejidos[21]. Por lo tanto, el Vd es un tipo de medida "retrospectivo": no indica un volumen real, pero si el volumen en el que se debe distribuir el fármaco para explicar su nivel de desaparición de la circulación. Esta distribución del fármaco es responsable de la disminución inicial de su concentración sérica. Cuanto mayor sea el Vd, es más rápida esta caída. Por ejemplo, el diazepam debido a su gran Vd, su acción antiepiléptica es de corta duración. El siguiente proceso farmacocinético es el metabolismo del fármaco, responsable de su eliminación gradual del organismo. Casi todos los FAEs que se usan actualmente son biotransformados (metabolizados) por vía hepática. Algunos metabolitos, producto de la biotransformación, tienen efecto antiepiléptico, tal como es el caso de CBZ-10,11-epóxido[22]. Particularidades en el metabolismo hepático de los FAEs serán los principales aspectos a tomar en cuenta para la planificación de la dosis, y especialmente, con respecto a las interacciones medicamentosas. El concepto de vida media biológica de un fármaco está intrinsecamente ligado a su

metabolismo hepático: la vida media biológica se refiere al tiempo necesario para que la concentración sérica del fármaco disminuya en un 50% después de su completa absorción y distribución. Por lo tanto, los FAEs con metabolismo más rápido tienen una vida media más corta y, por lo tanto, determina la necesidad de administraciones más frecuentes. El metabolismo hepático se efectúa por medio de sistemas enzimáticos, los cuales son sensibles a diferentes factores, principalmente la disfunción hepática, y la influencia de otros medicamentos, particularmente de otros fármacos antiepilépticos. Algunos fármacos son inductores enzimáticos, activando el sistema. Cuando se utilizan en combinación, aceleran la eliminación de otro fármaco, reduciendo de este modo su vida media. Otros fármacos son inhibidores enzimáticos, reduciendo la tasa de metabolismo de otro fármaco utilizado en combinación, lo que aumenta su vida media. Esta característica de los FAEs interfiere en el metabolismo de unos con otros, en el nivel de los sistemas enzimáticos del hígado, y es el principal responsable de la mayor incidencia de efectos secundarios tóxicos y pobre eficacia en el control de las crisis en los esquemas de politerapia. El corolario de esta observación es que la monoterapia tiene marcadas ventajas farmacocinéticas. Además, estudios controlados mostraron que las ventajas adicionales en términos de control de las crisis con los esquemas politerápicos son poco significativas y, generalmente, no compensa los efectos indeseables discutidos anteriormente[23]. Debe reservarse la politerapia para situaciones muy específicas, que serán discutidas más adelante. Sobre la base de los factores mencionados anteriormente, se pueden establecer los principios que deben ser considerados en la planificación de la dosis de un FAE particular. El objetivo final es alcanzar y mantener niveles séricos suficientemente altos para proteger al paciente del riesgo de crisis, sin inducir la aparición de efectos secundarios tóxicos. Esto se consigue principalmente por medio del conocimiento de la vida media biológica del fármaco y del potencial efecto de la interacción farmacocinética con otros fármacos (si este hecho es inevitable). Una regla de oro es que el intervalo entre las dosis debe ser la mitad de la vida media del FAE. Con esto, el paciente se protege de un eventual retraso en la administración del fármaco e incluso si se le olvida ingerirlo. La práctica de la prescripción a intervalos de una vida media posibilita que, próximo a cada toma, sus niveles séricos estén peligrosamente cerca del límite inferior del llamado rango terapéutico[17,18]. Como se verá más adelante, la planificación de la dosis dependerá en gran medida de la gravedad de la epilepsia, analizada individualmente para cada paciente.

Niveles séricos: ¿cuándo solicitarlos y cómo interpretarlos?

La determinación de los niveles séricos de los FAEs genera varias confusiones. La premisa básica es que las concentraciones séricas de los FAEs deben situarse dentro de un intervalo o "rango terapéutico". Desde el punto de vista estadístico, esto estaría asociado al control adecuado de las crisis. Por lo tanto, los niveles séricos por debajo del rango terapéutico dejarían al paciente "desprotegido" con respecto al control de las crisis, y niveles séricos por encima del rango terapéutico se asocian con efectos colaterales dependientes de la dosis. El corolario de esta premisa básica es que la determinación de los niveles séricos de los FAEs serían la "guía" para llevar a cabo modificaciones en su administración, incluyendo aumentos o disminuciones en la dosis. Sin embargo, la experiencia práctica es otra, mostrando que modificaciones en la administración de los FAEs deben ser exclusivamente determinadas por la respuesta clínica del paciente con respecto al control de las crisis y la eventual aparición de efectos adversos. Niveles séricos por encima o por debajo del rango terapéutico no tienen ningún significado práctico, a menos que el paciente no obtenga control

de las crisis o este presentado efectos secundarios tóxicos. Es muy importante que el epileptólogo tenga una visión integral de los síndromes epilépticos y comprenda que hay una gran variabilidad entre los pacientes con respecto a la gravedad de la condición epiléptica en cada síndrome. Como se verá más adelante, en un mismo síndrome se encontraran pacientes con epilepsias más leves y otros con crisis más resistentes a la terapia. El establecimiento de las dosis de los FAEs mediante la determinación de los niveles séricos debería tener en cuenta esta variabilidad. Un enfoque exclusivamente "de laboratorio" aumentando o reduciendo la dosis de los FAEs sólo por el valor del nivel sérico, frequentemente traerá perjuicios para el paciente, complicando el control de las crisis.

Son aceptados como indicadores para determinar los niveles séricos de los FAEs[18]: evaluar el grado de adherencia al tratamiento, cuando existe la sospecha de falta de adherencia; determinar si la recurrencia de las crisis al inicio o durante el tratamiento se debe a niveles séricos "bajos" de uno o más FAEs; determinar si la aparición de síntomas sugestivos de toxicidad, incluyendo trastornos de la conducta, se deben efectivamente a niveles séricos excesivamente altos; determinar cuál fármaco es responsable de los efectos colaterales tóxicos cuando se utiliza más de un FAE.

Conducta práctica en las epilepsias parciales

Como se mecionó en la introducción de este capítulo, es esencial transmitir una abordaje práctico del tratamiento de las epilepsias parciales que considera factores indenficables por la amnanesis, por las neuroimagenes y por la evolución clínica del paciente. El abordaje se inicia por un diagnóstico acertado del tipo de crisis y del síndrome epiléptico, seguido por la obtención de la mayor cantidad de datos posibles pertinentes a la etiología de la epilepsia y a la evolución del cuadro desde el incio de las crisis. El primer punto a destacar es el hecho de que es muy diferente tratar a los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico y a los pacientes con epilepsia "crónica". Como se mencionó en la sección sobre la epidemiología del control de las crisis, la mayoría de los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico tienden a evolucionar como formas leves de la enfermedad y por lo general el control farmacológico de las crisis no es difícil. Una simple selección de un FAE seguro, en monoterapia y dosis moderadas, por lo general controla las crisis en la mayoría de los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico. Por otro lado, el gran reto farmacológico es obtener el control total de las crisis en los que no han mostrado formas leves de epilepsia parcial y que desarrollan crisis recurrentes, frecuentemente refractarias a algunos regímenes de fármacos que han sido probados a lo largo de la vida, o con control intermitente de las crisis, osea, que están experimentando períodos con buen control y períodos con recurrencia de crisis, ameritando cambiar el tipo y/o las dosis de los FAEs. Hay un subgrupo de pacientes cuyas crisis persisten después del tratamiento inicial con dosis promedio de un FAE bien seleccionado, es decir, 40% de los pacientes muestran una clara tendencia a evolucionar crónicamente, con no más de una posibilidad razonable de remisión, de quienes comentaremos algunas observaciones.

Durante mucho tiempo, los estudios disponibles mostraban a la CBZ como el FAE más eficaz en el control de las crisis parciales con o sin generalización secundaria[23,24]. Aunque algunos estudios no han mostrado diferencias estadísticamente significativas en el control de las crisis parciales y secundariamente generalizadas entre CBZ, PHT y VPA[25-27], los estudios más completos señalaban que la CBZ sería el FAE más eficaz en control de las crisis parciales[23,24]. Estudios más recientes, que incorporaron los FAEs más modernos, han demostrado que la oxcarbazepina (OXC) tiene el mismo potencial terapéutico de la CBZ y al menos un gran estudio sugiere que la lamotrigina (LTG) se puede consi-

derar el FAE de elección para las crisis parciales[28]. Para la mayoría de los pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico, no hace mucha diferencia tratar las crisis con PHT, VPA, CBZ, OXC o LTG, ya que el control se obtiene en más del 60% de los casos, con cualquiera de los fármacos en monoterapia. Sin embargo, los pacientes con formas más crónicas, graves y difíciles de epilepsia parcial responden preferencialmente a altas dosis de CBZ u OXC en comparación con dosis de similar magnitud de VPA o PHT. Algunos síndromes y subsíndromes epilépticos están significativamente más representados en el grupo de las epilepsias parciales con evolución más crónica y otros en el grupo de aquellas epilepsias de más fácil tratamiento. Así que se incorporó la dimensión etiológica en la aproximación terapéutica. Más específicamente, aunque algunos pacientes con epilepsias asociadas a lesiones estructurales fijas, no progresivas e indentificables por estudios de resonancia magnética, cursan con crisis controladas de forma más fácil, la mayoría requieren altas dosis de FAEs, eventualmente de politerapia racional[1]. Por lo tanto, los pacientes con epilepsias neocorticales asociadas con displasias corticales[1,29], lesiones atróficas o glióticas y los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal asociada con esclerosis hipocampal[1,30], a menudo sólo se controlan con altas dosis de FAEs, lo que significa dosis elevadas de CBZ, alrededor de 1200-1600 mg/día (u OXC 1800 a 2400 mg/día) en mono o politerapia racional (asociada, por ejemplo, a 10 o 20 mg de clobazam). En algunos casos, sin embargo, hemos obtenido un muy buen control de estas epilepsias "crónicas" con la cautelosa combinación de VPA y LTG. Este es un hallazgo interesante, ya que esta combinación ha sido muy eficaz en el control de crisis generalizadas graves, como los *drop attacks*[31], y su indicación también para las crisis parciales podría ser discutible. Sin embargo, el hecho es que muchos pacientes que no responden a la combinación de CBZ u OXC con clobazam pueden tener un excelente control de las crisis con la combinación de VPA y LTG, lo cual requiere de dos cuidados prácticos muy importantes:

- Después de unas semanas o meses de tratamiento, muchos pacientes desarrollan un cuadro de ataxia y otros síntomas vestíbulocerebelosos, siendo necesario reducir (generalmente de manera discreta) las dosis de uno o de ambos fármacos (dosis de VPA alrededor de 1500 mg/día asociada con una dosis de LTG del orden de 150 a 200 mg/día; a menudo esa combinación requiere reducir la dosis de LTG en 25 a 50 mg, para controlar los efectos secundarios). Otras veces, también puede ser necesario una ligera reducción del VPA. Como el VPA aumenta los niveles séricos de LTG, este cuidado con las dosis es muy importante.
- Hay un riesgo de desarrollar reacciones inmunológicas que pueden ser graves, inclusive un síndrome de Stevens-Johnson. El paciente debe ser alertado de interrumpir inmediatamente la LTG si presenta reacciones cutánea y/o fiebre.

Algunos de estos conceptos, especialmente la mayor probabilidad de que determinados síndromes o subsíndromes epilépticos se acompañan de mayor probabilidad de refractariedad a los fármacos y, por lo tanto, requieren un abordaje farmacológico más agresivo para que al menos algunos pacientes logren un control satisfactorio, ha sido recientemente corroborado por varios estudios, y se discutió en detalle al inicio de este capítulo. Al comparar los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con y sin antecedentes de convulsiones febriles en la infancia, Kanemoto et al.[32] encontraron que las posibilidades de control con fármacos son mucho más bajas en aquellos pacientes con una historia previa de convulsiones febriles complejas (más de 15 minutos de duración o paresia postictal), en comparación con aquellos que no tenían antecedente de convulsiones febriles en la infancia. Los pacientes con antecedente de convulsiones febriles simples mostraron posibilidades intermedias de control de las crisis con la medicación. Por otra parte, los pacientes con epilepsia parcial que presentan crisis de caída súbita (*drop attacks*) tienen una alta tasa de refrac-

tariedad a los FAEs[33]. Otra forma de analizar estas observaciones sería imaginar que muchas formas de epilepsia parcial han agrupado a sus pacientes en el extremo más grave del espectro del control de las crisis, mientras que otras formas tienen sus pacientes distribuidos en el extremo de más fácil control, es la forma más uniforme a lo largo de este espectro o *continuum*. En consecuencia, las personas con epilepsia rolándica y otras epilepsias benignas[4], los pacientes con formas familiares de epilepsia del lóbulo temporal[34], o epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal y crisis nocturnas[35], por citar sólo algunos de ellos, se distribuyen en el extremo de más fácil control; pacientes con epilepsias parciales criptogénicas o asociadas con algunas neoplasias benignas se distribuyen de forma más equilibrada a lo largo de todo el espectro (o *continnum*) de control, mientras que la mayoría de las personas con epilepsia neocortical o crisis límbicas sintomáticas tienden a ser difíciles de controlar. Este concepto parece especialmente importante, pues no se debe esperar un buen control de las crisis de estos últimos pacientes con dosis medias de los FAEs y la CBZ en dosis altas no está incluida en el régimen de tratamiento. Lo que a menudo se observa es que la falta de identificación de estos pacientes conduce a una serie de intentos fallidos en el tratamiento con la combinación de múltiples FAEs, generalmente en dosis submáximas. La incorporación del diagnóstico sindrómico y subsindrómico en la decisión de como seleccionar y utilizar los FAEs, eleva mucho las posibilidades de controlar las crisis[1,36,37].

Una vez caracterizada la refractariedad a dosis elevadas (adecuadas) de CBZ u OXC en monoterapia, se intenta la politerapia racional que incluya CBZ u OXC. Generalmente, se opta por una asociación con clobazam[19]. Si es ineficaz, se intenta la asociación de OXC o CBZ con PHT o VAP, o se cambia por la combinación de VPA con LTG. A partir de los resultados del estudio SANAD, muchas veces existe la tentación de combinar dosis altas de LTG (300 a 500 mg/día) y clobazam (o algunas veces OXC). No se suele dar importancia a la medición de los niveles séricos, pues como se citó anteriormente, el concepto de niveles séricos es secundario al tipo de síndrome epiléptico que se pretende tratar. Se prefiere el concepto de "dosis máximas toleradas"[38] y se interrumpe el ascenso de la dosis sólo si se obtiene control satisfactorio de las crisis o si aparecen efectos colaterales claramente indeseables.

Cuando las crisis siguen siendo refractarias al tratamiento farmacológico

Incluso con un abordaje adecuado en relación a la selección de los FAEs, sus dosis y asociaciones farmacológicas, alrededor de un 20% de los pacientes con epilepsia (o 50% de aquellos con formas mas crónicas de epilepsia, que no responden fácilmente al tratamiento con dosis medias en monoterapia con uno de los FAEs tradicionales), persisten con crisis refractarias al tratamiento medicamentoso[13,23]. Tal hecho tiene diversas implicaciones teóricas y prácticas, algunas de las cuales merecen una breve consideración. En primer lugar, el porcentaje relativamente alto de pacientes con crisis refractarias (sobre todo si se tiene en cuenta que la mayoría son pacientes con formas sintomáticas de epilepsia parcial), muestra lo poco que se sabe acerca de los mecanismos que causan la actividad epileptogénica en diferentes tipos de patología cortical. Más que eso, se pone de relieve el hecho de que los paradigmas utilizados en la actualidad para identificar un fármaco antiepiléptico son insatisfactorios desde una perspectiva "etiológica". No hay razón para que los mecanismos celulares subyacentes a la epileptogenicidad de la esclerosis hipocampal[39] sean los mismos que en las displasias corticales[40], por ejemplo, sin embargo, en ambas entidades las crisis epilépticas se abordan farmacológicamente de forma idéntica. Por lo tanto, un cambio en el esce-

nario actual, con un nivel insatisfactorio de control de las crisis en pacientes con epilepsia parcial sintomática, depende de un cambio de paradigma en el desarrollo de fármacos antiepilépticos, el cual debe basarse en el efecto antiepiléptico en modelos experimentales de "patologías corticales específicas". En segundo lugar, el neurólogo debe tener una aproximación objetiva respecto a la identificación de pacientes con alto riesgo de refractariedad al tratamiento farmacológico. El diagnóstico sindrómico[32,33,11] temprano y la institución de una terapéutica adecuada, basada en lo que se expuso antes, deben permitir la identificación de los pacientes refractarios después de un promedio de dos a cuatro años (o menos de dos) de intentos racionales de tratamiento (y no 20 a 40 años, como es la situación actual). Definida la intratabilidad medicamentosa, el paciente debe ser referido a un centro especializado en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsias refractarias[41]. El tratamiento quirúrgico de la epilepsia parcial refractaria ha sufrido una gran transformación, y un número significativo de pacientes identificados correctamente obtienen control de sus crisis de manera satisfactoria después de la cirugía[42]. No hay motivo de condenar a los individuos con epilepsia a una vida de penurias y sufrimiento cuando los antiepilépticos, utilizados racional y adecuadamente[43,13], no pueden controlar las crisis incapacitantes[42].

Referencias bibliográficas

1. Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology. 1998;51:1256-62.
2. Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically intractable epilepsy: a case for early surgical intervention. Neurology. 1998;51:1243-5 [Editorial].
3. Duncan JS, Shorvon SD, Fish D. Clinical epilepsy. London: Churchill Livingstone, 1995.
4. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. Epilepsia. 1996; 37(suppl. 2): S1-S3.
5. Brodie M. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. In: Epilepsy: a Lancet review. London, 1990. p. 20-5.
6. Avoli M. Gaba-mediated synchronous potentials and seizure generation. Epilepsia. 1996;37:1035-42.
7. Olsen RW, Avoli M. Gaba and epileptogenesis. Epilepsia. 1997;38: 399-407.
8. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. Epilepsia. 1996;37(suppl. 6):S4-S11.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389-99.
11. Palmini A, Calcagnotto ME, Oliveira AJ. Drogas antiepilépticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). Epilepsia. São Paulo: Lemos, 1996. p. 323-38.
12. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia. 1997;38:31-46.
13. Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. The treatment of epilepsy. London, Blackwell Science, 1996
14. Szoeke C, Sills GJ, Kwan P, et al. Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: data from international pharmacogenetic cohorts. Epilepsia. 2009;50:1689-96.
15. Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. Epilepsia. 1997;38:853-8.
16. Gleick J. Chaos. New York: Penguim Books, 1987.
17. Engel J Jr. Antiepileptic drugs. In: Seizures and epilepsy. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989a. p. 410-42.
18. Engel J Jr. General principles of treatment. In: Seizures and epilepsy. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989b. p. 380-409.
19. Guberman A, Couture M, Blaschuk K, et al. Add-on trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. Can J Neurol Sci. 1990;17:311-6.

20. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. Epilepsia. 1994;35:336-43.
21. Theodore W. Basic principles of clinical pharmacology. Neurol Clinics. 1990;8:1-13.
22. Theodore W. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs: selected topics. Neurol Clinics. 1990;8:177-91.
23. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. Comparision of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med. 1985;313:145-51.
24. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. N Engl J Med. 1992;327:765-71.
25. Callaghan N, Kenny RA, O'Neil B, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1985;48:639-44.
26. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ. Adult EPITEG Collaborative Group. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57:682-7.
27. Verity CM, Hosking J, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy. Dev Med Child Neurol. 1995;37:97-108.
28. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:1000-15.
29. Palmini A, Gambardella A, Andermann F. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. Epilepsia. 1994;35 (suppl. 6):S57-S71.
30. Jackson G, Berkovic S, Tress B, et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. Neurology. 1990;40(12): 1869-75.
31. Machado VH, Palmini A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. Epilepsia. 2011;52:1303-10.
32. Kanemoto K, Takuji N, Kawasaki J, et al. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1998;64:245-8.
33. Tinuper P, Cerullo A, Marini A, et al. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1998;64:231-7.
34. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. Ann Neurol. 1996;40: 227-35.
35. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominat frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. Lancet. 1994;343: 515-7.
36. Benbadis SR, Lüders HO. Epileptic syndromes: an underutilized concept. Epilepsia. 1996; 37:1029-34.
37. Palmini A, Calcagnotto ME. Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). Epilepsia. 2. ed. São Paulo, Lemos, 1996. p. 391-411.
38. Elkis L, Bourgeois B, Wyllie E, et al. Efficacy of a second antiepileptic drug after failure of one drug in children with partial epilepsy. Proceedings of the Sixth International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium, Bielefeld, Germany, 1995.
39. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol. 1994;35:640-54.
40. Spreafico R, Battaglia G, Arcelli P, et al. Cortical dysplasia: an immunocytochemical study of three patients. Neurology. 1998;50:27-36.
41. Engel J. Current concepts: surgery for seizures. N Engl J Med. 1996;334:647-52.
42. Scheuer M, Pedley T. The evaluation and treatment of seizures. N Engl J Med. 1990;323:1468-74.

21 Cuando interrumpir el tratamiento antiepiléptico

Luciano de Paola

Servicio de EEG y epilepsia - Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná. EPICENTRO - Centro de Atendimento Integral de Epilepsia, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Paraná, Brasil.

Introducción

La mayor parte de la práctica médica está marcada por intervenciones positivas, lo que implica la administración de un medicamento o realización de un procedimiento como una herramienta para el tratamiento activo o el alivio de una enfermedad. El realizar el acto médico opuesto implica la retirada de las drogas o suspensión de un procedimiento intrínsecamente relacionado con el concepto de curación. En otras palabras, la interrupción de la intervención médica transmite necesariamente la idea de que la enfermedad se elimina. Precisamente ahí radica el gran dilema en el manejo de casos de pacientes que tienen crisis con respuesta al tratamiento. Los largos períodos de ausencia de crisis en el curso de la utilización de fármacos antiepilépticos (FAE), ¿Deben interpretarse como "remisiones duraderas" (posiblemente no finales) o "remisión completa" (curación en sí) de las mismas? Una respuesta sistemática a esta pregunta implica la aclaración de otros aspectos polémicos de la epilepsia. ¿Cuál es su historia natural? ¿Cuáles son los factores de riesgo relacionados con la recurrencia de las crisis después de la retirada de la medicación? ¿Existen diferencias entre niños y adultos en los factores de riesgo? ¿Cuál es el riesgo del uso crónico de la medicación antiepiléptica? ¿La recurrencia de las crisis implicaría el riesgo de una epilepsia refractaria? ¿Cuál es el período libre ideal de la crisis para considerar la retirada de la medicación? ¿Pueden medirse las consecuencias psicosociales relacionadas con la recurrencia de las crisis? Y, por último, una pregunta muy concreta: ¿Es segura y se debe recomendar el retiro de los fármacos antiepilépticos después de una cirugía de epilepsia exitosa? A pesar de la mejora de las tecnologías y reconocimiento de biomarcadores potenciales, muchas de estas interrogantes permanecen sin una solución satisfactoria. Estos "dilemas" se presentan en la práctica clínica siendo un problema puntual, continuo y cotidiano. La siguiente revisión tiene como objetivo producir una cierta base para justificar y asumir, en forma conjunta con los pacientes y las familias, esta importante decisión en el curso de su tratamiento.

Preguntas y respuestas hasta ahora disponibles

La certeza del diagnóstico: ¿Es realmente epilepsia?

Cualquier consideración relacionada con la mantención o suspensión de un tratamiento específico comprende, especialmente, la certeza del diagnóstico y, por extensión, la convicción de un tratamiento efectivo. Pese a que las crisis son relativamente estereotipadas en un mismo individuo, existe una gran variedad semiológica en los fenómenos epilépticos. La utilización del

electroencefalograma (EEG) de rutina como biomarcador de epilepsia puede ser frustrante, debido a las limitaciones de sensibilidad del método. La detección de actividad epileptiforme en los dos primeros estudios de EEG en un paciente con sospecha de epilepsia, puede ser de apenas 30-50%. Estudios seriados de EEG, particularmente si se registra sueño, pueden mejorar la detección hasta un 80%[1]. De la misma forma, grafoelementos epileptiformes (pero no epileptogénicos) pueden encontrarse en individuos asintomáticos, induciendo a error diagnóstico. Comportamientos bizarros, antiguamente considerados como "patognomónicos de pseudocrisis" (o crisis no epilépticas), perdieron su valor diagnóstico una vez que las monitorizaciones invasivas evidenciaron que estas manifestaciones pueden ser, en efecto, epilepsias legítimas. En contrapartida, las monitorizaciones ambulatorias o vídeo electroencefalogramas (vídeo-EEG) permiten el diagnóstico diferencial en varias condiciones que, por cursar con una real o aparente pérdida de conciencia, podrían ser erróneamente interpretadas como de naturaleza epiléptica. Las consecuencias de esta falta de reconocimiento de los eventos no epilépticos podrían ser catastróficas. Personas sin crisis epilépticas pueden ser sometidas inapropiadamente a regímenes terapéuticos con FAEs, y, además de vivir con el estigma social y prejuicio profesional asociados al diagnóstico de epilepsia, los riesgos para ellos son todavía mayores que los de los pacientes con epilepsia legítima, recibiendo diagnósticos de trastornos somatomorfos o simuladores. La France y Benbadis estimaron un atraso diagnóstico promedio de 7,5 años de crisis psicógenas no epilépticas con un costo estimado de 100 a 900 millones de dólares (anuales) en procedimientos médicos potencialmente innecesarios[2]. Sin embargo, un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico son los llamados pacientes "mixtos", quienes presentan crisis epilépticas y no epilépticas en su cuadro clínico. El volumen de este contingente no puede ser menospreciado, ya que corresponde entre el 10% a 60% de la población atendida en centros especializados terciarios[3,4].

El diagnóstico de epilepsia puede ser particularmente frustrante en los estadios iniciales del síndrome. En un estudio poblacional realizado por Sander[5], 21% de los pacientes presentaban un diagnóstico incierto después de 6 meses del inicio de la pesquisa. De ahí viene la importancia en la realización de una adecuada anamnesis de los pacientes y familiares en conjunto con la realización de exámenes complementarios, siempre que exista la persistencia de duda diagnóstica.

Las crisis no epilépticas pueden ser clasificadas como fisiológicas y psicogénicas. Entre las primeras, las más propensas a confusión son los síncopes, los cuadros de origen vascular (ataques isquémicos transitorios) y alteraciones tóxicas paroxísticas. Entre las causas psicógenas más comunes están los trastornos somatomorfos, ficticios y las simulaciones[4].

En conclusión, es parte de la buena práctica la confirmación diagnóstica de epilepsia siempre que sea posible, reservando las llamadas "pruebas terapéuticas" para situaciones de exclusión. Específicamente y en relación a esta revisión, la posibilidad de suspensión de la medicación antiepiléptica es una indicación obvia, pero que debe ser monitorizada, especialmente en los casos en que el diagnóstico de epilepsia se asumió erróneamente.

Historia Natural: ¿Cuál es el pronóstico de la epilepsia?

Sander[5] definió como pronóstico de epilepsia "la posibilidad de una remisión completa, una vez que un paciente ha desarrollado un patrón bien establecido de sus crisis recurrentes". Esta "posibilidad" ha sido acuñada de diferentes maneras a lo largo de la historia de la epileptología. En 1881, Gowers sugirió la "tendencia a la auto-perpetuación de convulsiones ", así como el hecho de que "su término espontáneo sería muy

raro, lo que podría ser razonablemente previsible". Rodin en 1968, añadió con pesimismo que "la condición - Epilepsia - crónica sería propensa a la recurrencia de las crisis en más del 80% de los casos." Este aspecto fue revisado de forma sistemática en las últimas décadas. La uniformidad de los resultados demostró ser problemática, debido a la falta de homogeneidad en las poblaciones de estudio con diferentes protocolos de tratamiento y tiempo de seguimiento. A pesar de estas dificultades, la mayoría de los investigadores están de acuerdo con un escenario mucho más optimista respecto a la remisión de las crisis. Existe cierto consenso en torno al hecho de que el 70-80% de los pacientes con epilepsia alcanzarán una remisión completa, mientras que el 20 a 30% evolucionarán a la refractariedad, a pesar de un tratamiento adecuado. Más específicamente, los estudios de población realizados en Rochester, Minnesota, mostraron que, a seis años del diagnóstico de la epilepsia, el 42% de los pacientes estaban libres de crisis durante cinco años, después de 10 años, el 61% y después de 20 años, un 70% de los pacientes estaba libre de crisis durante cinco años. Este tipo de datos, replicados en otros estudios, apoya el concepto de que la mayoría de los pacientes logran la remisión de sus crisis, aun cuando en algunos casos sea años después del establecimiento del diagnóstico. El problema radica en el poder establecer de antemano *quién* lo hará y *cuando* llegarán a la remisión completa de sus crisis. Tampoco existe una clara definición del verdadero papel de los FAEs (si existe) en la remisión de la epilepsia.

Una mejor comprensión de estos aspectos pasa por el conocimiento de la historia natural de la epilepsia sin y con tratamiento. La primera es en gran parte desconocida. El deseo intrínseco de "tratar" imposibilita un manejo expectante, muy poco probable de realizar en pacientes que se presentan en la consulta después de un evento tan impresionante como la primera convulsión. Acrecentado esto, con justa razón por la preocupación de los pacientes y sus familiares, se crea un escenario perfecto para la iniciación de una terapia antiepiléptica. Esta rutina, que se repite desde la introducción en 1857 de los bromuros, disminuyó considerablemente las poblaciones de pacientes no tratados disponibles para estudios. De hecho, actualmente estos pacientes vienen en gran parte de comunidades en países subdesarrollados, donde el tratamiento no es de fácil acceso. Por esta razón, se realizan estudios en poblaciones relativamente pequeñas, con tendencia a la alta incidencia de comorbilidad, lo que limita parcialmente algunas de sus conclusiones. En 1992, Placencia et al.;citado por Sander[6], desarrolló un estudio en el norte de Ecuador que llevó a la revisión de 881 personas con diagnóstico de epilepsia. De estos, sólo el 15% estaba en tratamiento e incluso menos de un tercio había recibido medicamentos en algún momento. Alrededor del 46% de estos pacientes permanecía en remisión de las crisis. Estos datos sugieren que los fármacos pueden prevenir las crisis sin alterar la historia natural de la epilepsia, que será la remisión en casi la mitad de los casos. La conclusión natural es que los fármacos antiepilépticos (FAE´s), no serían necesarios a partir de un determinado momento de la evolución de la epilepsia en pacientes seleccionados y podrían ser suspendidos en estos casos específicos.

El curso de la epilepsia tratada es la más documentada en la literatura. Parte de los pacientes que debutan con una primoconvulsión presentarán, probablemente, una segunda crisis. Entonces, el tratamiento será iniciado y la remisión será la regla para la mayoría de estos casos. La mayor parte de los trabajos con diferentes metodologías describe resultados en términos porcentuales de pacientes libres de crisis por 1 a 5 años después del inicio de terapia. Cerca del 58-95% de los pacientes estarán en remisión por lo menos un año, con números menos satisfactorios (16-43%) en pacientes con crisis parciales complejas.

Sander[6] considera variables adicionales, como "nuevos FAEs" y "cirugía" en el curso de la epilepsia. El método utilizado consistió en una revisión sistemática de la literatura mostrando una conclusión sorprendente con re-edición de los números conocidos: alrededor del 70-80% de los pacientes presentarán remisión prolongada.

Luciano y Shorvon[7], en una revisión sistemática y exhaustiva, determinaron que el 50-70% de los pacientes entran en remisión duradera, añadiendo un nuevo párrafo: 40% podrían entrar en remisión, incluso sin el uso de fármacos antiepilépticos. Cabe señalar que el retraso del inicio de tratamiento por cualquier razón, a opinión de los autores, no implica un cambio en el curso pronóstico de la epilepsia.

Muchos síndromes, muchas predicciones: ¿Cuál es el valor de la Clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos?

Como la mayoría de los sistemas de clasificación disponibles en la medicina, también la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos ha demostrado ser menos que óptimo. Una clasificación de las epilepsias, idealmente, debiera proporcionar información que permita (sola o como co-adyuvante) determinar el pronóstico, la elección del mejor fármaco y el reconocimiento de los candidatos quirúrgicos. Aunque la clasificación es útil en muchos casos, una parte substancial de los pacientes no se puede enmarcar adecuadamente en las categorías actualmente en uso y, por ende, pierde la opción de continuar o interrumpir el tratamiento antiepiléptico.

Parte de las limitaciones de la clasificación de 1989[8], que en términos prácticos sigue siendo la más extendidamente utilizada, es que por definición los "síndromes epilépticos" se agrupan a partir de un conjunto de signos y síntomas derivados de la historia clínica, la exploración física, las características de las crisis, los estudios de neuroimagen, evaluación neurofisiológica, perfil neuropsicológico, patrón evolutivo, respuesta inicial al tratamiento y el pronóstico, particularmente en relación con la remisión y recurrencia de las crisis en el corto, mediano y largo plazo, con o sin tratamiento. Por lo tanto, la riqueza de variables por sí sola torna difícil categorizar a todas las epilepsias en un número limitado de síndromes.

Lüders enfatizó en los problemas relacionados con lo poco práctico de la terminología utilizada en las clasificaciones[9]. Una de las razones es que una crisis caracterizada por "mirada en blanco, falta de respuesta de segundos a un minuto de duración" puede ser rotulada como una crisis parcial compleja en el contexto de una epilepsia del lóbulo temporal o como una ausencia en el contexto de una epilepsia idiopática generalizada. Esto lleva a confusión diagnóstica para la revisión de neuroimágenes y EEG.

Una alusión a las limitaciones en la clasificación de las crisis epilépticas[10] también es relevante. Este mismo aspecto se puede observar en las crisis con "movimientos tónicos de ambas extremidades superiores", que podría traducirse como "crisis parciales" en el contexto de la participación del área motora suplementaria o "crisis generalizadas" en un paciente con síndrome de Lennox -Gastaut. Está claro, por tanto, que existe una cierta fragilidad en esta clasificación, que en esencia constituye la base de la clasificación de las epilepsias, donde se inserta el concepto de pronóstico.

Por último, incluso en los síndromes clásicamente bien definidos, como por ejemplo las crisis de ausencia en la infancia, no hay espacio para la controversia. El primer aspecto poco práctico es que el término "ausencia" que define tanto un tipo de crisis como el síndrome de epilepsia, sin embargo, debe quedar claro que se pueden producir crisis de ausencia en varios otros síndromes con pronósticos muy diferentes del síndrome de epilepsia ausencia infantil, tales como la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis

tónico-clónicas del despertar o en el síndrome de ausencia juvenil.

Otro factor que causa confusión, incluso utilizando sólo el síndrome de epilepsia ausencia infantil, es la variabilidad relativa en el pronóstico en función con el grado de rigurosidad de los criterios de clasificación. Loiseau[11] utiliza, entre otros, los siguientes criterios para definir ausencia infantil: "la presencia de crisis de ausencia de cualquier tipo, excepto las ausencias mioclónicas" y "actividad regular de espiga onda lenta a 3hz o actividad menos regular asociadas con crisis de ausencia". Con estos criterios, las tasas de remisión varían entre un 40-78% según diversos estudios. Panayiotopoulos[12], afirma que parte de la variabilidad del pronóstico puede ser debido a una cierta permisividad en los criterios de inclusión, lo que daría lugar a la inclusión de otros síndromes asociados con crisis de ausencia, con pronóstico menos favorable.

Intentar asignar a un grupo particular o subgrupo de síndromes siempre es deseable. Sin embargo, la falta de precisión en la clasificación de los síndromes implica una cierta incertidumbre acerca del pronóstico, que se refleja directamente en el uso de antiepilépticos (incluyendo su discontinuidad).

La propuesta denominada "Plan de Diagnóstico para las personas con crisis epilépticas y epilepsia", esbozada por el Comité de Clasificación y Terminología de la ILAE[13], estuvo destinada específicamente a abordar algunos de los problemas descritos. Tanto la de términos como "encefalopatía epiléptica" y "síndromes de epilepsia probablemente sintomáticos" como la sustitución del término "crisis parciales" y "epilepsia localizada" por "crisis y epilepsias focales", son algunos de los cambios más significativos de esta clasificación.

Toda la estructura de este sistema se sustenta en el diagnóstico basado en cinco ejes (semiología ictal, tipo de crisis, síndrome, etiología y limitación), con la expectativa de que este conjunto de información permite la compartimentación de las epilepsias y la facilitación de los ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, la selección de candidatos para cirugía, la investigación básica, la caracterización genética y, por añadidura, el establecimiento de un pronóstico. Un esfuerzo que vale la pena, pero la última adición propone la "organización" de las epilepsias y las crisis epilépticas a partir de los conocimientos adquiridos durante la década transcurrida desde el intento de Engel. Las causas genéticas, metabólicas o simplemente desconocidas para la epilepsia y la descripción de los síndromes electroclínicos (y por extensión su pronóstico) marcan el intento de objetividad de la nueva propuesta[14].

El pronóstico de la epilepsia en remisión después de la retirada de los antiepilépticos: ¿Cuál es el riesgo de una recaída?

Gross-Tsur y Shinnar[15] revisaron específicamente el aspecto de la remisión y recurrencia de las crisis después de la retirada de los antiepilépticos. Según estos autores, en los 25 años que preceden a la publicación, más de 6.000 niños, adolescentes y un número mucho menor de adultos han participado en estudios relacionados con este aspecto. Datos de meta-análisis de la población sostienen que el riesgo de recurrencia es del 25% al final del primer año y 29% al final del segundo año. La literatura también sugiere diferencias entre el pronóstico de recurrencia entre los grupos de "niños/adolescentes" y "adulto".

En relación a las crisis de inicio en la niñez o en la adolescencia, las tasas de recidiva pueden alcanzar un 25-40%, con subgrupos muy favorables (8-12% de recurrencia), integrado por los niños neurológicamente normales con EEG también normales. Las crisis iniciadas tardíamente tienen un pronóstico menos optimista después del retiro de FAEs, con un porcentaje de recidiva citado entre un 28 y el 66%. A pesar de la importante

diferencia entre estas poblaciones, algunos aspectos pueden influenciar de forma tendenciosa estos estudios, conduciendo a conclusiones precipitadas. Las poblaciones infantiles y de adolescentes tienen una mejor monitorización por sus padres en relación al cumplimiento y adherencia al tratamiento y también al retiro del mismo. Es probable que un número considerable de adultos, libres de crisis durante varios años simplemente suspendan su tratamiento AE, evolucionando en forma favorable, sin necesidad de informar a su médico tratante. Otro aspecto es la variabilidad en el corte de edad en la definición de epilepsia en niños vs adultos. La línea de corte puede ser a los 10, 15 o 18 años dependiendo de los criterios de cada estudio, determinando así una diferencia de interpretación de resultados. Saber y Gram[16] también se centraron en el pronóstico de recurrencia de las crisis considerando los resultados de varias series, incluyendo adultos y niños con algunas características evolutivas comunes tales como un tiempo de control de crisis antes de su suspensión superior a dos años y un tiempo de seguimiento mínimo de 18 meses, observando índices de recidiva de 12-46%, más o menos equivalente a las cifras anteriormente citadas.

Parece también un consenso entre los estudios que el mayor riesgo de recurrencia se produce en los primeros seis meses después del retiro del fármaco, indistintamente en la población pediátrica y adulta. En términos porcentuales, el 50% de las recidivas se producen en el primer semestre, un 60 a 80% durante el primer año y 85% en el quinto año después de la retirada.

Por último, estos datos deben ser analizados también en relación al riesgo de recurrencia en pacientes que siguen en tratamiento antiepiléptico después de dos años libres de crisis. Este análisis ha sido poco abordado en estudios, habiendo evidencias que sugieren un riesgo de recurrencia entre 19-22% en este grupo.

En 1996, el " Subcomité de Estandares de Calidad" (QSSC) de la Academia Americana de Neurología, en base a un análisis de 53 artículos publicados entre 1967 y 1991, definió los porcentajes de recurrencia de crisis después de la suspensión de FAEs en 31,2% en niños y 39,4% en adultos[17]. Esta publicación se denominó como "*Guidline*", es decir, ahora tiene el valor práctico de la estandarización, con el respaldo de la Academia Americana. A pesar del peso académico, datos específicos de este artículo fueron impugnados, señalando errores en la metodología y referencias[18]. Sin embargo, los porcentajes de recurrencia no fueron cuestionados, avalando su uso como información para los pacientes y las familias[19]. Interesantemente, estas cifras parecen persistir en el tiempo, manteniéndose relativamente estables. Chadwick[20] sugiere que cerca del 70% de los pacientes con epilepsia entrarán en remisión en un período mayor a 2 años y, de hecho, la mayoría entrará en remisión rápidamente después del inicio de tratamiento. Este porcentaje es sostenido y define el grupo potencial de candidatos para la suspensión del fármaco. En un estudio a largo plazo, Sillanpää y Schmidt[21] siguieron un grupo de pacientes (N=90) durante 32 años, después de la decisión de interrumpir el tratamiento, encontrando tasas de recurrencia de 37%, muy similares a los de estudios realizados una década antes.

Factores de riesgo de recurrencia de crisis, después de la suspensión de fármacos antiepilépticos. Al final, ¿Que pacientes volverán a presentar crisis?

Berg y colaboradores[22] muestran uno de los enfoques más sistemáticos de los factores de riesgo de recurrencia de crisis después de la suspensión de FAEs. A partir de ésta y otras revisiones, es evidente que el tipo y peso de los factores de riesgo pueden ser tan vastos y diversos como el número de síndromes epilépticos y la disponibilidad de los recursos de investigación en el diagnóstico. Sin embargo, en general, las mismas variables se analizan en los diferentes estudios. Algunos de ellos se-

rán revisados brevemente, a fin de analizar cuáles son las posibilidades de recurrencia de crisis:

Edad de inicio: Frecuentemente citado en la literatura, el factor edad debe ser evaluado cuidadosamente como criterio para la evaluación de suspensión de FAEs. Por ejemplo, metodológicamente hay una diferencia entre la edad de inicio de las crisis (se utiliza con mayor frecuencia) o la edad en el momento de la suspensión de los antiepilépticos. De hecho, el caso de inicio de crisis muy precozmente en la infancia hace pensar que, en este grupo en particular, existe un pronóstico pesimista en cuanto a la remisión y riesgo de alta incidencia de comorbilidad (ej: retraso mental, parálisis cerebral). Existe, sin embargo, una cierta discrepancia en esta información, considerando que existen artículos que aseveran que el inicio tardío de las crisis va asociado a una menor probabilidad de remisión, a diferencia de otros que sugieren lo contrario[23].

Etiología: También consensualmente denominada epilepsia "sintomática remota" (es decir, asociada con insultos neurológicos previos tales como: malformaciones congénitas, lesiones estructurales del SNC, traumatismo, accidente cerebrovascular, entre otros), lleva a una probabilidad significativamente más baja de remisión. Varios meta-análisis sugieren un riesgo relativo de 1,55 para la recurrencia de las crisis en las epilepsias sintomáticas remotas, en comparación con la epilepsia denominada "criptogénica" (es decir, de etiología desconocida, también denominada "probablemente sintomática").

Entre los factores que se asocian con altas tasas de recurrencia, está el retraso mental, el cual parece desempeñar un papel importante y, por lo tanto, merece una atención especial.

Características electroencefalográficas: el valor predictivo del EEG en el momento de la decisión de suspensión de fármacos ha sido debatido a lo largo de los años con resultados siempre controvertidos. Varios factores justifican la falta de precisión de su potencial valor pronóstico, ya sea por factores técnicos (confiabilidad en la ejecución apropiada del registro) o de interpretación (incluyendo formación de quien interpreta estos registros). Aunque de por sí incómoda, la presencia de grafoelementos epileptiformes en un EEG realizado antes de la suspensión del tratamiento, no reflejan necesariamente un mayor potencial de recurrencia de crisis, según varios estudios. La heterogeneidad de las anomalías también ha sido ampliamente debatida, habiendo estudios que justifican un mayor potencial de recurrencia en pacientes que presentan patrones de punta onda lenta en la fase de suspensión u otros que prevén mayor posibilidad de recurrencia cuando existen lentitudes focales en el EEG o la presencia de repuesta fotoparoxística. Dada la ambigüedad de la información, el EEG en el momento de la suspensión del fármaco se debe colocar como un factor co-adyuvante, evaluable sólo a la luz de los otros componentes del cuadro clínico. Su rol en forma aislada no está claramente definido. Recientemente, Su y colaboradores[24] evaluaron en forma prospectiva los factores predictores de recurrencia en casi 100 pacientes libres de convulsiones en plan de suspensión de FAE´s y determinaron que las anomalías electroencefalográficas, es decir, patrones de actividad epileptiforme, presentes en el primer año de suspensión serían el principal factor asociado a la recurrencia de crisis epilépticas, recomendando enfáticamente la realización de EEG´s durante este período.

Síndromes Epilépticos: las dificultades para obtener una adecuada clasificación sindromática ya fueron discutidas. No obstante, algunos síndromes pueden ser claramente individualizados y su reconocimiento tiene un papel directo en la decisión de retiro de tratamiento. Existen pocas dudas, por ejemplo, en las evaluaciones antagónicas de la epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales (casi invariablemente implicando el retiro terapéutico cuando la misma fue diagnosticada) y la epilepsia mioclónica juvenil donde la recurrencia de las crisis es de regla si se intenta el retiro de tratamiento. Otros

síndromes bien delineados muestran números intermedios de recidiva: 30% para la ausencias, 25% para la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos occipitales y 40% para la epilepsia del lóbulo temporal. Estas son situaciones donde la decisión es igualmente dependiente de otros factores que deben extrapolarse más allá de la simple clasificación de los síndromes epilépticos.

Tipo de crisis: el intento de imputar pronósticos basados exclusivamente en el tipo de crisis es aun más problemático que el uso de la clasificación de las epilepsias, dado que un mismo tipo de crisis puede ser común a varios síndromes epilépticos. No obstante, existe poca duda de que los pacientes con múltiples tipos de crisis tienen una mayor probabilidad de recurrencia durante cualquier eventual intento de retiro de tratamiento. Incluso, se considera obvio que este riesgo está reflejado en todos los demás factores de riesgo para este tipo de pacientes.

Severidad de la epilepsia: También esta información tiene un valor cuestionable en conformidad de los elementos utilizados para la medición de la severidad de la epilepsia. Resumidamente, pacientes con historias de gran número de crisis antes de la recurrencia, larga duración de su epilepsia, fracaso de múltiples esquemas terapéuticos (siendo necesaria la politerapia) e historia de crisis febriles tienen una mayor probabilidad de recurrencia durante los intentos de suspensión de los FAEs. Curiosamente, en relación con el grado de severidad de la epilepsia e historia de episodios de estado epiléptico, la recurrencia de crisis no pudo ser correlacionada como factores de mal pronóstico, no debiendo, en un principio, ser valorada.

Antecedentes familiares: Los estudios no son concluyentes con respecto al valor de la historia familiar de epilepsia en parientes de primer grado para ser evaluado en el retiro del tratamiento, existiendo literatura que apoya un valor predictivo positivo o negativo a este punto. Por tanto, al igual que otras variables, los antecedentes familiares no deben ser evaluados en forma aislada.

Combinaciones de factores: El " Subcomité de estándares de Calidad" de la Academia Americana de Neurología, definió, como ya se ha mencionado, un buen pronóstico en relación a la remisión de las crisis después de la suspensión de FAEs en el 61% de los adultos y el 69% de los niños[17]. Los factores combinados asociados a índices porcentuales favorables fueron los siguientes: a) pacientes que permanecieron libres de crisis por 2-5 años de tratamiento con medicamentos antiepilépticos. b) pacientes portadores de un solo tipo de crisis, parciales o generalizadas. c) pacientes con exámenes neurológicos y CI normales. d) pacientes que presentaron normalización del EEG durante el tratamiento.

El último ítem (EEG) fue merecedor de severas críticas. De hecho, de los cuatro criterios, es el con menos evidencia clínica. Los propios autores de las *"guidelines"* (normativas), cerca de ocho años después de su publicación, admitieron que este artículo estaría mejor expresado por "la ausencia de EEG anormal en el momento del retiro de los antiepilépticos"[19]. El cambio semántico sin duda tiene mejor aplicación práctica, pero no modifica la tónica del valor del EEG en el retiro de los FAEs, altamente cuestionado en la literatura.

O'Dell y Shinnar[25] definen el riesgo relativo de recurrencia de las crisis en pacientes con EEG anormal en el momento del retiro de los FAEs de 1.45 (IC 95%, 1,18-1,79). Estos datos agudizan la controversia, posicionando a estos autores entre los que consideran el EEG un instrumento válido en el contexto laboratorio-clínico que comprende la decisión de descontinuar el tratamiento.

Los criterios más reciente analizados, en forma de revisión estructurada y publicadas con el peso de "recomendaciones/guidelines", proveniente de la Liga Italiana contra la Epilepsia[26], los que sugieren que las anomalías del EEG (Epileptiformes o no) deben ser considerados como factor de riesgo, pero no contraindica la suspensión si constituye el

único factor de riesgo en ausencia de los demás. Esencialmente, se hacen las mismas recomendaciones en cuanto a la etiología, la prevalencia de las crisis parciales, los antecedentes familiares, la duración de la epilepsia y el tipo o la cantidad de fármacos antiepilépticos, todos asociados implican cierto riesgo, pero no así de manera aislada.

El tiempo de la remisión. ¿Cual es el período libre de crisis necesario para el inicio de suspensión de FAE?

El tiempo de seguimiento más frecuentemente citado en la literatura es de dos años, aunque ampliaciones de tres o cinco años son comúnmente reportados. Esencialmente, el período de 24 meses parece haberse definido en base a estudios que muestran el mayor riego de recurrencia de crisis en pacientes que permanecerán libres de crisis menos tiempo antes de la opción de retiro de los antiepilépticos. Estos estudios se complementan con otros que muestran pocas diferencias significativas, entre 2,3 y 4 años de remisión, en las tasas de recurrencia después del retiro del fármaco. Como el resto de todos los otros puntos tratados hasta el momento, este también está altamente sujeto a interpretaciones diversas. Ciertamente, existen síndromes cuya benignidad va asociada a una suspensión de fármaco precoz (un año y menos de remisión), como en el caso de la epilepsia infantil con paroxismos centrotemporales. Otras con evolución menos lineal podrían sugerir períodos más largos de seguimiento antes de la suspensión[27].

Existen tres situaciones que podrían también de cierta forma influenciar en la decisión sobre el momento ideal para la suspensión del FAE: (a) Pacientes femeninas con planes de embarazo. (b) Pacientes con efectos secundarios sutiles, pero persistentemente observados durante todo el tratamiento. (c) el deseo de suspensión de los pacientes.

Una extensa discusión sobre el potencial teratogénico de los FAE está sin duda más allá del alcance de esta revisión. Se sabe, sin embargo, que existe y que,en general, no es una contraindicación para planes de embarazo. A pesar de ello, lo ideal y deseable, siempre que sea posible, es que el embarazo ocurra en forma planificada, en un período de libertad de crisis y sin el uso de FAEs. Sin embargo, los aspectos puramente circunstanciales de la práctica diaria plantean la posibilidad de la suspensión (u orientación sobre la mantención) del FAE, al inminente (y a menudo incontrolado e indiscutible) deseo de quedar embarazada. Así, en pacientes bien controlados con una historia que sugiere un curso de benignidad de su epilepsia, tal vez exista la justificación para la suspensión más precoz del FAE. Hay una variedad de factores que pueden influir en los aspectos cognitivos de pacientes con epilepsia, incluyendo el tipo de crisis, la gravedad de la epilepsia, factores psicosociales y los FAEs. No es raro, especialmente en pacientes cuyo tipo de actividad profesional requiere gran demanda intelectual, el que reporten quejas sutiles relacionadas con la concentración o la memoria, generalmente no incapacitantes, pero incómodas. Una reducción de la dosis aparece como una opción natural para minimizar este efecto adverso, sin embargo, la reducción puede ser de tal magnitud que la continuidad del tratamiento se vuelve cuestionable, nuevamente suscitando, en casos seleccionados, la opción de interrupción precoz del tratamiento.

Por último, están aquellos pacientes que, por una razón u otra, desean interrumpir su tratamiento después de algunos meses libres de crisis. Es aquí donde a pesar de un diálogo esclarecedor en pacientes realmente decididos a dejar el tratamiento, debe orientarse la mejor manera de proceder a la descontinuación precoz del FAE, surgiendo esta como única alternativa posible.

Sirven et al[28] realizaron un meta-análisis con criterios muy estrictos a partir de cinco instrumentos de pesquisa (Registro Cochrane de Ensayos del Grupo de Epilepsia, MEDLINE, EMBASE, CINAHL e Index Medicus). Los pacientes adultos no se incluyeron debido a que no cumplían con los re-

quisitos del estudio. 924 niños fueron evaluados en siete ensayos clínicos. La suspensión fue evaluada como "temprana" (menos de dos años) y "tardía" (por sobre los dos años). La retirada precoz aumenta el riesgo de recurrencia en pacientes con crisis parciales o EEG anormal. Como conclusión, se establece que dos años sería el mínimo de tiempo indicado para considerar el retiro de FAE, particularmente en aquellas condiciones anteriormente citadas. No se estableció en ese entonces un "momento ideal" para la retirada de los antiepilépticos.

Dos publicaciones recientes[26,29] examinaron en detalle toda la literatura previa disponible y encontraron varios niveles de evidencia sustentando un mínimo de 2 años libres de crisis para considerar el inicio de suspensión de la terapia, con poca o nula evidencia en períodos menores a 2 años y extensiones hasta 4 o 5 años sin crisis como límite superior en algunos estudios.

Una parte significativa de los pacientes con epilepsia quieren dejar de usar sus medicamentos. Además del estigma asociado con la sola mención de este tipo de tratamiento, existen comorbilidades evidentes asociadas con el uso de fármacos[30]. Pero este tipo de aspiración debe ser sopesado frente a las consecuencias relacionadas con la recurrencia de las crisis después de la retirada de los antiepilépticos. Estas consecuencias son fundamentalmente dos: física y psicosocial. Ambas parecen estar directa y en estrecha relación con la edad de los pacientes, siendo menor en la fase etaria pediátrica y mucho más importante en los adolescentes y adultos. Los niños en las edades pediátricas tienen una supervisión directa de padres, familiares o tutores durante la mayor parte del tiempo, con menor riesgo relativo de trauma importante asociado con las crisis. A los padres se les explica el riesgo de recurrencia de las crisis, por lo que la re-introducción es menos frustrante e incluso generalmente bienvenida, viéndolo como más seguro para el paciente. La menor comprensión del efecto psicosocial de la recurrencia de las crisis también puede minimizar sus consecuencias en los pacientes pediátricos. En los adolescentes y adultos, el trauma asociado con la recurrencia de las crisis puede tener consecuencias catastróficas, como en el caso de accidentes automovilísticos o los trabajadores en situación de riesgo (maquinaria pesada, grandes alturas, corriente eléctrica etc.) El desempleo, debilitamiento de las relaciones interpersonales, la pérdida de la independencia y autoestima con frecuencia aparecen como consecuencias naturales de la recurrencia de las crisis. Estos aspectos deben ser abiertos y francamente discutidos con los pacientes y familiares, precediendo a la decisión de retirar o continuar el tratamiento. La inseguridad de los pacientes y sus familias sobre las consecuencias de la suspensión, puede (y debe) inducir a posponer indefinidamente la conducta, utilizando el mejor juicio clínico.

Un factor relativamente tranquilizador que se debe mencionar a los pacientes cada vez que surge la pregunta, es la gran posibilidad de (re) control de las crisis en caso de reincidencia de la misma. Los datos actualmente disponibles sugieren que sólo entre el 2-4% de los pacientes tendrán dificultades para controlar sus crisis después de la reintroducción de la terapia[31].

La recurrencia posiblemente se ve más relacionada con el tipo de síndrome epiléptico que la suspensión del FAE per se. En caso de recurrencia de las crisis, la reintroducción del fármaco que previamente dio un buen control de las crisis parece ser la opción más lógica. Las sustituciones pueden ser consideradas en base a efectos secundarios detectados anteriormente o del costo de tratamiento previo. Nuevos intentos de suspensión se pueden realizar después de unos años de tratamiento, básicamente siguiendo las mismas directrices hasta ahora discutidas.

La decisión tomada: ¿Cómo suspender la medicación?

Solo la suspensión abrupta no es aconsejable, sin embargo, no existe un consenso en la literatu-

ra sobre el "procedimiento ideal" para suspender la medicación antiepiléptica. Aparte de esto, hay algunos puntos concordantes en las revisiones disponibles. La mayoría de los autores parecen creer que no hay ningún beneficio real en utilizar largos períodos de reducción gradual en lugar de realizarla en pocas semanas. Tennison et al.[32] publicaron un estudio que comparó los períodos de reducción de fármacos de seis semanas vs nueve meses, sin observar diferencias significativas en relación de recurrencia de crisis después de dos años. Estos resultados apoyan los de otros estudios que sugieren que las recurrencias están más asociados con bajos niveles séricos de los FAE que en realidad la velocidad con la que se logran.

A pesar de estos datos, Schmidt y Gram[33] sugieren tácitamente reducciones lentas de medicamentos, de acuerdo con los criterios establecidos para cada FAE. Específicamente, recomiendan reducciones de 100 mg de carbamazepina/mes, 50 mg de fenitoína/mes, 200 mg de valproato/mes y 25 mg de fenobarbital/mes, hasta el retiro total de la medicación.

Treiman[34] toma una posición intermedia, definida por el autor como "conservadora", sugiriendo reducciones de 25% de la posología cada 3 meses. En situaciones especiales, este autor acelera el ritmo de retirada a un 25% cada dos semanas refiriendo "ausencia de incremento de la tasa de recurrencia de las crisis".

También es común a la mayoría de estos estudios la sugerencia de que las benzodiacepinas y los barbitúricos se asocian a una tasa de recurrencia de crisis más elevada cuando se retiran con más rapidez, debiendo tomar a estas drogas especial atención, realizando períodos de retiro más prolongados.

Una vez más Hixson[29] y Beghi[26] consideran este aspecto en su reciente revisión, definiendo como retirada "rápida" aquella con una duración menor a 3 meses y "lenta" con un período superior a este.

Queda como impresión establecida que existe un mayor potencial de recurrencia de las crisis durante el primer semestre de retiro, por lo que sugiere un retiro "lento" (alrededor de 6 meses) como el más indicado, no habiendo definición absoluta en relación a su potencial predictivo de recurrencia.

Situaciones especiales. Descontinuación de tratamiento antiepiléptico en pacientes sometidos exitosamente a cirugía

La suspensión de los antiepilépticos aparece consistentemente entre los cinco principales deseos de pacientes de programas de cirugía de epilepsia. En orden, surgen: a) el deseo de un empleo, b) conducir vehículos de motor, c) Independencia, d) mejoría de sus redes sociales, e) la posibilidad de interrumpir el tratamiento farmacológico[35,36]. En la mayoría de los centros de epilepsia, los pacientes son informados sobre la posibilidad de concretar esta posibilidad, pero no de forma tan enfática. De hecho, para que algunos pacientes permanezcan en efecto, libre de las crisis después de sus cirugías, será condición esencial el mantener en forma total o parcial los regímenes terapéuticos previos. Schiller et al.[37] trataron de definir estos porcentajes a partir de un estudio de 210 pacientes operados entre los años 1989 y 1993. De ellos, 84 pacientes abandonaron por completo sus medicamentos antiepilépticos, llevando a índices de recurrencia de 14% a los dos años y un 36% en cinco años. De las variables evaluadas, sólo la presencia de una resonancia magnética normal apareció como factor de riesgo (no estadísticamente significativa) de elevación de recurrencia. Otras variables incluyeron extensión de la resección, el tiempo libre de crisis después de la cirugía, ECoG y EEG postoperatorio. Estas cifras no justifican la continuación del tratamiento en esta población, sino que definen que poco más de un tercio de los pacientes presentarán crisis epilépticas en su intento de suspender el FAE. Esta posibilidad se debe informar al paciente y su familia y la decisión debe tomarse caso a caso (considerando el as-

pecto social-laboral y la exposición a los riesgos, entre otros). Cabe señalar que la recurrencia de crisis en este escenario, obviamente no implica necesariamente la restauración de refractariedad, aunque este aspecto debe ser descrito.

Una serie de revisiones recientes abordó específicamente este punto[38-40], avalando un pronóstico favorable en relación al control de crisis en resecciones focales y completas de la zona epileptógena, pero reiterando que la recurrencia de las crisis es esencialmente 1 de cada 3 en aquellos en que se intenta retirar la droga.

Conclusiones

En general, el pronóstico de la suspensión de los antiepilépticos es bastante favorable. Este hecho no es sorprendente, ya que una cierta benignidad envuelve el pronóstico global de la mayor parte de las epilepsias. Evidentemente, esta aura de optimismo tiene un valor relativo y no debe minimizar los esfuerzos para identificar los factores asociados con mejor o peor resultado de la suspensión o discontinuación de los antiepilépticos.

Como hemos comentado, el peso real de cada variable asociada a la decisión de eliminar las drogas es cuestionable. No hay reglas claras en cuanto al mejor momento o incluso mejor forma de proceder cuando se va a decidir suspender el tratamiento. El proceso de decisión está basado en datos estadísticos, por lo que todas las cifras obtenidas están sujetas a artefactos metodológicos.

Sin embargo, el escenario de la toma de decisiones en condiciones menos que óptimas no es un sello solo de la epileptología, si no que de la ciencia médica como un todo, dado la alarmante falta de sustratos fisiopatológicos que expliquen las enfermedades y, por extensión, la base bioquímica para el tratamiento.

Frente a la adversidad, la mejor conducta es la discusión abierta con los pacientes y familiares, incluyendo en la evaluación los posibles factores pronósticos en cada caso, una estimación de la recurrencia, los beneficios del retiro de los fármacos y los riesgos y consecuencias de la eventual recurrencia de las crisis. Es un juego en donde no existen reglas claras, y que las "buenas" decisiones deben ser consensuadas, de no ser así, al menos revisadas.

Finalmente, si la opción es en realidad la suspensión de tratamiento, su retiro debe ser realizado en forma ordenada y completa, en función de la evolución de cada caso, dado que no hay evidencias que el uso de bajas dosis de FAE sea mejor que la suspensión total de la misma.

Referencias bibliográficas

1. Blume WT. Electroencephalography in the diagnosis of nonepileptic and epileptic conditions. In: Kaplan PW, Fischer RS (eds.). Imitators of epilepsy. 2. ed. New York: Demos Medical, 2005. p. 15-28.
2. La France WC, Benbadis S Avoiding the costs of unrecognized psychogenic nonepileptic seizures. Neurology. 2006;66:1620-1.
3. De Paola L, Gates JR. Eventos não epilépticos. In: Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos. São Paulo: Lemos, 1998. p. 445-80.
4. De Paola L. Crises não epilépticas. In: Cukiert A (ed.). Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle. São Paulo: Lemos, 2002. p. 201-12.
5. Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. Epilepsia. 1993; 34(6):1007-16.
6. Sander JWAS. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. Epilepsia. 2003;44(suppl.1):S17-S20.
7. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. Curr Opin Neurol. 2007;20(2):208-12.
8. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389-99.
9. Benbadis SR, Lüders H. Epileptic syndromes: an underutilized concept. Epilepsia. 1996;37(11):1029-34.

10. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22:489-501.
11. Loiseau P, Duche B, Pedespan JM. Absence epilepsies. Epilepsia. 1995;36:1182-6.
12. Panayatopoulos CP. Generalized idiopathic epilepsies: review and modern approach. Epilepsia. 1995;46(suppl. 9):S1-S6.
13. Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796-803.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676-85.
15. Gross-Tsur V, Shinnar S. Discontinuing antiepileptic drug treatment. In: Wyllie E (ed.). The treatment of epilepsy: principles and practice. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 799-800.
16. Saber A, Gram L. Treatment of patients with epilepsy in remission. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. (eds.). The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell-Science, 1996. p. 191-9.
17. Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. Summary statement. Neurology. 1996;47:600-2.
18. Wilkins DE. A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients (Letter). Neurology. 1999;53:239.
19. Franklin G. A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. (Letter) Neurology. 1999;53:240.
20. Chadwick D. Starting and stopping treatment for seizures and epilepsy. Epilepsia. 2006;47(suppl.1):58-61
21. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav. 2006;8:713-6.
22. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D. Discontinuing antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds.). Epilepsy: a comprehensive textbook. 1. ed. New York: Lippincott-Raven, 1998. p. 1275-84.
23. Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. Epilepsy Behav. 2006;8:616-9.
24. Su L, Di Q, Yu N, et al. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. J Clin Neurosci. 2013;20(6):790-4.
25. O´Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. Neurol Clin. 2001;19:289-311.
26. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia. 2013;54(suppl.7):2-12.
27. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, et al. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. Neurology. 1998;50:724-30.
28. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database Syst Rev. 2001; 3:CD001902.
29. Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? Curr Treat Opt Neurol. 2010;12:434-42.
30. Mula M, Sander JWS. Antiepileptic drugs and suicide risk: could stopping medications pose a greater hazard? Expert Rev Neurother. 2010;10(12):1775-6.
31. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. Epilepsia. 1996;37(11):1043-50.
32. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. N Engl J Med. 1994;330:1407-10.
33. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdrawn antiepileptic drugs in seizure-free patients. Drugs. 1996;52(6):870-4.
34. Treiman DM. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. Epilepsia. 1993;34(suppl.5):S17-S23.
35. Taylor DC, Neville B, Cross J. New measures of outcome needed for surgical treatment of epilepsy. Epilepsia. 1997;38:625-30.
36. Taylor DC, McMackin D, Stauton H, et al. Patient´s aims for epilepsy surgery: desires beyond seizure freedom. Epilepsia. 2001;42(5):629-33.
37. Schiller Y, Cascino GD, So EL, et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. Neurology. 2000;54:346-9.

38. Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, et al. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of US epilepsy center neurologists. Epilepsy Behav. 2007;10(2):219-22.
39. Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? Epilepsy Behav. 2009;15:476-80.
40. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F. Discontinuation of antiepileptic drugs after succesful epilepsy surgery. A Canadian survey. Epilepsy Res. 2012;102:23-33.

22 El tratamiento en condiciones especiales

Iscia Lopes Cendes
Profesora Titular del Departamento de Genética Médica de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.
Fernando Cendes
Profesor Titular del Departamento de Neurología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Existen varias situaciones fisiológicas y patológicas que interfieren directamente en el manejo de los fármacos antiepilépticos (FAEs). En este capítulo, discutiremos cinco situaciones especiales que requieren un manejo diferente en relación con el tratamiento farmacológico: dos situaciones fisiológicas (embarazo y anticoncepción) que sin duda afectarán a la mayoría de las pacientes con epilepsia, dos situaciones patológicas (insuficiencia renal y hepática) que pueden tener implicaciones importantes para el metabolismo y la eliminación de un gran número de fármacos, y finalmente el tratamiento en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con epilepsia y que tienen una o varias de estas condiciones especiales de tratamiento se observan con mayor frecuencia que antes en la práctica clínica. Este aumento puede ser un reflejo de las mejores condiciones de atención de salud para las personas con epilepsia, que comienzan a vivir las situaciones fisiológicas y las complicaciones clínicas vistas anteriormente sólo en la población general.

Uso de fármacos antiepilépticos en el embarazo y la lactancia

En las últimas décadas, numerosos estudios han demostrado una mayor frecuencia de complicaciones durante el embarazo, parto, posparto y malformaciones en los hijos de mujeres con epilepsia que utilizan fármacos antiepilépticos, incluyendo el aborto espontáneo, muerte perinatal, anomalías congénitas y anomalías del crecimiento y desarrollo de los niños. El aumento del riesgo de complicaciones en estas pacientes es de aproximadamente una a tres veces a lo esperado para la población general.

La presentación de malformaciones fetales en la población general está en el orden de 2% - 3% de los embarazos. En pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con FAEs durante la gestación, ese riesgo es de 3% a 10%.

Los tipos de malformaciones que pueden ocurrir varían entre labio leporino, hendidura palatina, otras malformaciones craneofaciales, malformaciones cardíacas y defectos del tubo neural. Sin embargo, las anomalías menores más frecuentes son las hipoplasia ungueal y de las falanges distales. La mayoría de los FAEs no muestran un patrón de malformación propio, con la excepción de valproato (VPA), que se asocia con un riesgo de 1% a 2% de espina bífida. También se ha observado que el riesgo de defectos de nacimiento se eleva con el uso de FAEs en politerapia y dosis elevadas[1,2].

En una reciente publicación en base a los datos obtenidos del registro de epilepsia en embarazadas de EURAP, Tomson et al.[3] compara-

ron la teratogenicidad relativa de cuatro FAEs [carbamacepina (CBZ), fenobarbital (PB), ácido valproico y lamotrigina (LTG)]. Los autores demostraron que el riesgo de malformaciones congénitas aumenta de forma dosis-dependiente con los cuatro FAEs evaluados. Se observaron tasas particularmente altas de malformaciones con dosis de ácido valproico superiores a 1.500 mg por día. El tratamiento asociado con la menor tasa de malformaciones fue LTG con dosis inferiores a 300 mg por día, la cual sirvió como referencia para las otras comparaciones. En relación con esta referencia, el riesgo de malformaciones fue significativamente mayor en todas las dosis de ácido valproico y PB, y dosis elevadas de CBZ (mayor a 1000 mg diarios). El ácido valproico en dosis inferiores a 700 mg por día se asoció con una tasa de malformaciones en un rango similar a la de CBZ a dosis menores de 1000 mg por día, PB en dosis inferiores de 150 mg por día y LTG con dosis mayores de 300 mg por día. Por lo tanto, LTG, a dosis altas, no es más seguro que el ácido valproico en dosis más bajas (Tabla 1). La historia familiar de malformaciones congénitas se asoció, independientemente, con un riesgo cuatro veces mayor de teratogénesis.

Tabla 1. Riesgo de teratogénesis en comparación con lamotrigina a dosis inferior a 300 mg por día[3]

	Odds ratio **(valor de p)**
LTG (≥ 300 mg/día)	2,2 (p = 0,0221)
CBZ (< 400 mg/día)	1,6 (p = 0,3803)
CBZ (≥ 400 a < 1.000 mg/día)	2,5 (p = 0,0012)
CBZ (≥ 1.000 mg/día)	4,6 (p < 0,0001)
PB (< 150 mg/día)	2,5 (p = 0,0275)
PB (≥ 150 mg/día)	8,2 (p < 0,0001)
Ácido valproico (< 700 mg/día)	2,8 (p = 0,0019)
Ácido valproico (≥ 700 a < 1.500 mg/día)	5,8 (p < 0,0001)
Ácido valproico (≥ 1.500 mg/día)	16,1 (p < 0,0001)

Por lo tanto, la recomendación general es que el tratamiento con FAEs en mujeres con epilepsia durante el embarazo se realice en monoterapia con la dosis más baja posible para un control adecuado de las crisis (Tabla 2)

Uno de los primeros mecanismos propuestos para explicar los efectos teratogénicos de los FAEs es la deficiencia de folato provocada por la mayoría de estos fármacos. El folato es importante para la división y la diferenciación celular, además participa en varios mecanismos bioquímicos básicos de la célula. Se han propuesto varias hipótesis para explicar la acción antifolato de los antiepilépticos, incluyendo alteraciones en la absorción intestinal de folato, inducción de enzimas dependientes del folato e interferencia a nivel enzimático [4]. Los resultados de un gran estudio epidemiológico en el Reino Unido mostraron que el uso de ácido fólico reduce la recurrencia de defectos del tubo neural en los hijos de mujeres de la población general. Por otra parte, la administración de suplementos de ácido fólico en la harina de trigo ha reducido de manera significativa la aparición de defectos del tubo neural en varios países, entre ellos Chile. Tal suplementación también se encuentra en proceso de regulación en Brasil.

La recomendación para el uso de suplemento de ácido fólico también se ha aplicado a las mujeres con epilepsia en tratamiento con FAEs. Es importante hacer hincapié en la importancia de comenzar la terapia con ácido fólico antes del embarazo para asegurar niveles adecuados de folato en el momento de la concepción.

No existe ninguna evidencia que las crisis parciales simples o complejas, crisis de ausencia o mioclónicas, afecten de manera adversa, la gestación o el feto. Sin embargo, las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden provocar accidentes graves y llevar a un riesgo potencial de promover hipoxia con daño a la madre y el feto.

El riesgo de crisis tónico-clónicas generalizadas es uno de los argumentos contra los cambios de regimen terapéutico durante el embarazo.

Se ha informado que entre el 17% y el 37% de las mujeres experimentan un aumento de la frecuencia de las crisis durante el embarazo. Este empeoramiento en el control de las crisis a menudo se puede atribuir a la falta de adherencia al tratamiento, debido a la ansiedad de las mujeres embarazadas en relación a los efectos nocivos de los fármacos antiepilépticos sobre el feto. Un estudio realizado en Brasil por Costa et al.[5] demostró que en un grupo de mujeres con alto riesgo de desarrollar un empeoramiento de las crisis durante el embarazo (bajo nivel socioeconómico, epilepsia sintomática y sin un buen control en el período pre-gestacional), sólo el 28% presentaron un aumento en la frecuencia de las crisis y el 46% no tuvieron ningún cambio en la frecuencia de las crisis durante el embarazo. También en este estudio, no se encontraron factores de riesgo importantes que pudieran predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de aumento de las crisis durante el gestación.

Este hecho refuerza la importancia de aconsejar a las mujeres embarazadas sobre los verdaderos riesgos asociados con el uso de FAEs y las consecuencias negativas que pudieran derivarse de la interrupción o reducción de la dosis sin orientación médica[6].

Hay una serie de recomendaciones destinadas a reducir el riesgo de complicaciones durante y después del embarazo en mujeres con epilepsia que utilizan FAEs y que hacen posible llevar un embarazo normal, un parto sin complicaciones y un bebé saludable (Tabla 2). Todas estas recomendaciones han surgido de la observación prospectiva de miles de embarazos, muchas de las cuales fueron obtenidas en estudios multicéntricos. Sin lugar a dudas, la recomendación más importante es orientar a las pacientes en el período antes de la concepción o lo más precozmente posible durante el embarazo.

Toda mujer con epilepsia en edad fértil debe ser informada que, a pesar de haber un aumento del riesgo de malformaciones fetales, la mayoría de los recién nacidos de madres que reciben FAEs durante la gestación no presentan malformaciones y tienen un desarrollo normal, fundamentalmente si las recomendaciones básicas se cumplen (Tabla 2).

La lactancia materna debe ser aconsejada y las medidas para facilitarla deben ser implementadas, como la sugerencia que la madre amamante sentada en el suelo para evitar el riesgo de dejar caer al recién nacido durante una crisis. La concentración de FAEs que penetran en la leche es directamente proporcional a la fracción libre del fármaco en el plasma y su propiedad de disolverse en lípidos. Por lo tanto, en general 10% de la fenitoína (PHT), 5% del VPA, 45% de la CBZ y 40% del PB pasan a la leche.

Un importante efecto colateral del PB y de las benzodiacepinas es provocar somnolencia e irritabilidad en el recién nacido, ocasionando dificultades para la alimentación.

Esa preocupación debe estar presente principalmente en relación al PB, ya que su vida media en el neonato puede variar de 40 a 300 horas y aproximadamente 90% del fármaco está libre en el plasma. Si se producen efectos adversos significativos en el recién nacido, la lactancia materna se debe reducir y, si es necesario, suspender.

Recuerde que se deben tomar precauciones cuando se decide la interrupción de la lactancia materna por el efecto de sedación en el recién nacido, ya que la retirada abrupta de la medicación sedante puede causar síndrome de abstinencia en el recién nacido, con agitación y temblor.

Otro factor importante que puede limitar o prohibir la lactancia materna es el cansancio excesivo de la madre. Esta situación deberá ser analizada cuidadosamente con la paciente y el pediatra para que la decisión tomada sea la más adecuada en cada caso.

Tabla 2. Recomendaciones para el uso de fármacos antiepilépticos durante el embarazo

• Discutir con la paciente los posibles riesgos de la gestación para ella misma y para el feto y los posibles efectos teratogénicos de los FAEs. Esta orientación debe ser realizada preferentemente antes de la gestación, evitando ansiedad innecesaria para la embarazada y el riesgo de interrupción del tratamiento por falta de adecuada información.
• Control del embarazo por un equipo multidisciplinario en un servicio de embarazos de alto riesgo, donde los exámenes de monitorización fetal puedan ser realizados.
• Uso de ácido fólico en dosis de 1 a 5 mg al día (no existe consenso en la literatura, pero en caso de deficiencia de folato comprobada o sospechada, debe ser utilizada una dosis de 5 mg/día). Lo ideal es que la paciente inicie el consumo de ácido fólico por lo menos tres meses antes de la gestación.
• Uso preferible de FAEs en monoterapia y con dosis divididas. Sin embargo, no alterar el régimen terapéutico durante el embarazo, ya que cualquier cambio debe ser realizado antes del embarazo. La misma dosis se puede dividir en más ingestas al día, evitando la aparición de niveles pico en plasma del fármaco (que se han asociado con la teratogenicidad de los FAEs), pero manteniendo una meseta terapéutica más constante.
• Importante: no existe un fármaco completamente seguro para ser usado durante la gestación. Además, ningún FAE presenta un perfil de teratogenicidad específico.

Anticoncepción y fármacos antiepilépticos

Los anticonceptivos orales presentan un eficacia disminuída en mujeres que reciben FAEs inductores de enzimas hepáticas, como PB, primidona, PHT, CBZ y oxcarbazepina (OXC). En dosis altas, el topiramato interfiere con los anticonceptivos orales.

El VPA, y fundamentalmente la LTG tienen los niveles séricos disminuídos por los anticonceptivos y un ajuste de la dosis de LTG es generalmente necesario en mujeres que inician el uso de anticonceptivos.

Levetiracetam, tiagabina, zonisamida, lacosamida, benzodiacepinas, gabapentina y vigabatrina no interfieren con la eficacia de los anticonceptivos orales.

En general, el índice de falla de los anticonceptivos orales en las mujeres es mucho mayor que en la población general, llegando a cerca de 8,5% (en la población general ese índice esta alrededor de 1%)[7]. Es muy importante que el neurólogo discuta las opciones de anticoncepción con sus pacientes que tienen epilepsia. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los aspectos más específicos en la elección del método anticonceptivo más apropiado, el tipo y la dosis de los anticonceptivos orales, deben ser discutidos entre el paciente y su ginecólogo. En general, son necesarias preparaciones que contengan al menos 50 µg de estradiol. El sangrado durante el ciclo es un signo claro de niveles insuficientes de estrógeno y algunas mujeres requieren hasta de 80 µg a 100 µg de etinilestradiol, lo cual puede causar náuseas como efecto adverso.

Es importante que las pacientes sepan que el aumento de las dosis de los anticonceptivos orales no siempre es suficiente para aumentar su eficacia. Por lo tanto, se recomienda que el uso de anticonceptivos orales se acompañe de un método de anticoncepción de barrera.

Métodos anticonceptivos alternativos que no sufren interferencias por los FAEs incluyen el uso de medroxiprogesterona de depósito (intramuscular) y el dispositivo intrauterino.

Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia renal

En la insuficiencia renal, frecuentemente ocurren crisis convulsivas por uremia, trastornos electrolíticos, encefalopatía hipertensiva o intoxicación por medicamentos de eliminación renal.

La metabolización de la mayoría de los FAEs ocurre predominantemente a nivel hepático y la

eliminación de los metabolitos se realiza principalmente por excreción renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o en dialisis, necesitan reducir las dosis de los FAEs excretados por vía renal y dosis extras pueden ser administradas después de cada diálisis. Los FAEs que son casi exclusivamente excretados vía renal incluyen al levetiracetam, gabapentina y pregabalina.

Varios FAEs no requieren de ajuste de la dosis en insuficiencia renal, excepto en situaciones muy graves, e incluyen a la PHT, VPA, CBZ y benzodiacepinas (estos tampoco son eliminados en la diálisis peritoneal o hemodiálisis). El PB y la primidona presentan alto riesgo de intoxicación y, por tanto, la dosis amerita ser reducida (estos dos fármacos son eliminados por la diálisis).

La lamotrigina y la tiagabina no ameritan ajustes en la insuficiencia renal. A pesar de informaciones limitadas, el perfil del metabolismo y los efectos adversos del topiramato (TPM), incluyendo el riesgo elevado de litiasis renal, hacen que este medicamento sea poco atractivo en insuficiencia renal.

Uso de fármacos antiepilépticos en insuficiencia hepática

En la insuficiencia hepática, se debe realizar una cuidadosa monitorización de los efectos adversos de los FAEs, teniendo utilidad los niveles séricos de los fármacos para el control de las dosis. Para medicamentos con alta fracción de unión a proteínas (véase el tema uso de fármacos antiepilépticos en los ancianos), se deben realizar siempre que sea posible, los niveles de la fracción libre del fármaco, debido a la hipoalbuminemia que acompaña a la insuficiencia hepática.

La PHT necesita ser ajustada sólo en insuficiencia hepática grave. El PB tiene un alto riesgo de intoxicación, por lo tanto, debe vigilarse cuidadosamente y evitarse cuando sea posible. Se debe evitar el VPA en la insuficiencia hepática debido a la disminución de su metabolismo y aumento de la vida media con un alto riesgo de intoxicación. El felbamato también debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Por presentar metabolismo hepático, la CBZ también debe ser monitoreada cuidadosamente, pero no está contraindicada en la insuficiencia hepática. Las observaciones iniciales indican que las dosis de LTG y tiagabina ameritan reducirse en pacientes con insuficiencia hepática.

La gabapentina, levetiracetam y la pregabalina no tienen metabolismo hepático significativo (la eliminación se produce principalmente por excreción renal del fármaco no metabolizado o por hidrólisis enzimática en el caso del levetiracetam), y por lo tanto, tienen el perfil del fármaco ideal para los pacientes con insuficiencia hepática grave.

La información es limitada en relación con el uso de TPM en insuficiencia hepática.

Uso de fármacos antiepilépticos en individuos ancianos

Existen diferencias importantes en el tratamiento de las crisis en las personas mayores. Una decisión importante es tratarlos después de la primera crisis o esperar por la recurrencia de las crisis como es la norma en los pacientes jóvenes. La decisión de iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos debe considerar los riesgos del tratamiento frente a los riesgos de recurrencia y morbilidad relacionados con las crisis. El riesgo de recurrencia tras una primera crisis en las personas ancianas es aproximadamente dos veces mayor que en sujetos jóvenes. Personas mayores también están en mayor riesgo de morbilidad relacionada con las crisis[8,9]. Entre otros factores, se puede mencionar la osteoporosis y fragilidad ósea con un mayor riesgo de fracturas durante las crisis. Por lo tanto, el "umbral" de la decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico en los ancianos es generalmente mucho menor que en los sujetos jóvenes.

Los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento (tales como la atrofia de la mucosa gástrica, disminución de la motilidad gástrica, función hepática y renal, la concentración de albúmina en suero y la masa muscular) modifican la farmacocinética de los FAEs, por lo que la elección del fármaco, la dosis, la titulación y hasta la dosis de mantenimiento debe ser considerado de una manera especial. Además, los pacientes de edad avanzada a menudo están bajo tratamiento con varios medicamentos para diversos problemas, por lo que hay innumerables posibilidades de interacciones medicamentosas.

La disminución relativa de la albúmina sérica, hace que los pacientes ancianos sean más vulnerables a un mayor riesgo de intoxicación por medicamentos con alta unión a proteinas, como la PHT y el VPA. La reducción de la albúmina sérica resulta en un aumento de la fracción libre lo cual puede causar efectos tóxicos, aunque la concentración sérica total puede permanecer dentro del "rango terapéutico".

El FAE ideal para los ancianos debería cumplir los requisitos siguientes: una o dos tomas diarias, bajo costo, efectos secundarios o toxicidad mínimos, poca o ninguna interacción medicamentosa, baja unión a proteínas, farmacocinética lineal, poca o ninguna reacción alérgica o potencial de reacción idiosincrática y disponibilidad de presentación parenteral.

Entre los FAEs "clásicos" (o más antiguos), PHT, VPA y PB tienen desventajas inherentes al tratamiento en los ancianos. PB es un medicamento seguro, pero los cambios de comportamiento y la sedación hacen que no sea recomendable como primera opción en la tercera edad. Las interacciones medicamentosas son prominentes con PHT y VPA. Además, la cinética no lineal de la PTH es un problema importante. El VPA es eficaz para controlar todos los tipos de crisis y, aunque puede inducir temblor (o síndrome de Parkinson en dosis más altas) en las personas de edad, tiene un bajo potencial para trastornos cognitivos. La dosis de VPA requerida para la mayoría de las personas mayores es baja y generalmente bien tolerada, y formulaciones de liberación lenta se pueden administrar en una sola dosis diaria. La CBZ ofrece una cinética lineal y es menos sedante que el PB[10]. La CBZ tiene significativas interacciones farmacológicas, pero menos importantes que la PHT. La hiponatremia y los problemas de conducción cardíaca inducidos por CBZ son más frecuentes en las personas mayores. La OXC puede ser una alternativa al presentar el mismo perfil de eficacia y potencialmente menos efectos secundarios que la CBZ, pero promueve con mayor frecuencia hiponatremia en personas ancianas. Se recomienda realizar sodio sérico de forma periódica a las personas mayores que reciben OXC, especialmente en los que tienen otros factores de riesgo de hiponatremia, como los diuréticos, vómitos, diarrea, deshidratación y procedimientos quirúrgicos. Un meta-análisis sugiere que la CBZ puede ser más eficaz que el VPA en el control de las crisis parciales y esta diferencia parece ser mayor en pacientes ancianos[11].

La GBP, que es efectiva en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria, ofrece varias propiedades que sugieren que esta es una buena opción para el tratamiento de crisis parciales en adultos mayores. Sin embargo, es un medicamento poco eficaz para controlar las crisis. Sus ventajas serían los relativos pocos efectos adversos e interacciones medicamentosas. La GBP no tiene metabolismo hepático significativo (su eliminación se produce principalmente por excreción renal del fármaco sin metabolizar), ninguna interacción medicamentosa se ha identificado y se han reportado pocos efectos secundarios. Los inconvenientes son la corta vida media (seis a nueve horas), requiriéndose tres tomas diarias, y el alto costo.

Entre los nuevos FAEs, la LTG ha sido el más investigado en los ancianos. Un estudio multicéntrico sugiere que la LTG es igual de efectiva y mejor tolerada que la CBZ en las crisis parciales y generalizadas en ancianos[12]. La LTG presenta interacción con un número menor de medica-

mentos en comparación con la CBZ y la PHT y no afecta significativamente el metabolismo de la warfarina y otros FAEs. EL *rash* cutáneo puede ser un problema en los pacientes de edad avanzada, lo que requiere dosis iniciales más bajas y titulación más lenta que para los individuos más jóvenes. El TPM es un FAE eficaz para las crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, pero su efecto sedante y las alteraciones cognitivas pueden ser factores limitantes para su uso en personas mayores [13, 14].

En general, los efectos adversos de los FAEs se pueden minimizar comenzando siempre con una dosis baja y haciendo una lenta titulación. La mayoría de las personas mayores responden a dosis más bajas de los FAEs que los adultos más jóvenes. La monoterapia es siempre preferible, especialmente para el paciente que recibe medicamentos para otras enfermedades. Sin embargo, si el paciente de edad avanzada no se controla con la dosis máxima tolerada de un FAE, buenos resultados se pueden obtener con la combinación de un segundo FAE, siempre comenzando con dosis bajas. Antes de prescribir medicamentos antiepilépticos a los ancianos, es fundamental instruir a los familiares y cuidadores acerca de los riesgos, efectos secundarios y, en especial, las posibles interacciones con otros medicamentos.

Referencias bibliográficas

1. Andermann E, Andermann F, Dansky L. Counseling for women of childbearing age. In: Dam M, Gram L, Penry JK (eds.). Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium. New York: Raven Press, 1981. p. 219-27.
2. Oguni M, Dansky L, Andermann E, et al. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. Brain & Development. 1992;14:371-80.
3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011;10:609-17.
4. Cramer JA, Mattson RH. Hormones and epilepsy. In: Wyllie E (ed.). The treatment of epilepsy: principles and practices. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 686-93.
5. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. Neurology. 1992;42(suppl. 5):32-42.
6. Costa AL, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. Int J Gynaecol Obstet. 2005;88(2):148-9.
7. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia. 2013;54:405-14.
8. Rowan JA. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. Neurology. 1998;51(suppl. 4):S28-S33.
9. Marson AG, Williamson PR, Clough H, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. Epilepsia. 2002;43:505-13.
10. Tallis R, Boon P, Perucca E, et al. Epilepsy in elderly people: management issues. Epileptic Disord. 2002;4(suppl. 2):S33-S39.
11. Gillham RA, Williams N, Weidmann KD, et al. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. Epilepsy Res. 1990;7:219-25.
12. Brodie MJ, Overstall P, Giorgi L and the UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multi-centre, double-blind comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res. 1999;37:81-7.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49:1239-76.
14. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011;10:446-56.

23 Epilepsias refractarias

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Asistente Doctor de la Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias del Departamento de Neurología y Neurocirugía de la Universidade Federal de São Paulo. Coordinador del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, Brasil.

Introducción

Las crisis refractarias perjudican la calidad de vida del paciente con epilepsia. El mal control se asocia a la ocurrencia de accidentes, lesiones físicas, trastornos psiquiátricos, deterioro cognitivo progresivo, estigma y exclusión social[1-4]. Además de lo anteriormente dicho, la mortalidad de los pacientes con epilepsia refractaria aumenta cuando es comparada con la población en general, en parte debido a la ocurrencia de muerte súbita e inexplicada[5-7]. Por lo tanto, existe una búsqueda constante por tratar de comprender los mecanismos responsables de la refractariedad a fármacos antiepilépticos (FAEs) y de encontrar alternativas para controlar este problema clínico tan importante.

Desde el inicio del tratamiento medicamentoso de las epilepsias con bromuro de potasio en 1857, por Sir Charles Locock, pacientes, médicos y la industria farmacéutica han estado en permanente búsqueda de drogas que traten de forma segura y eficaz a los pacientes con epilepsia. El descubrimiento del efecto de fármacos como el fenobarbital, ácido valproico y el desarrollo de fármacos con mecanismos de acción específicamente enfocados al tratamiento de epilepsia, como la vigabatrina y la lamotrigina, dieron nuevas esperanzas a médicos y pacientes.

Entretanto, a pesar de todos los FAEs disponibles, se estima que cerca de un tercio de los pacientes con epilepsia no logran obtener un control adecuado de sus crisis con tratamiento medicamentoso[8]. Este porcentaje es mayor en pacientes con epilepsia focal que en los pacientes con epilepsia generalizada idiopática[9]. En este capítulo, discutiremos el concepto de refractariedad al tratamiento clínico en epilepsia, como también los factores de riesgo y las causas de esta refractariedad. Analizaremos también, de forma breve, posibles mecanismos implicados en la refractariedad a los FAEs.

¿Que es la epilepsia refractaria?

El término epilepsia refractaria es preferible al término epilepsia intratable. Por intratable se entiende la condición imposible de ser tratada de cualquier naturaleza o modalidad, mientras que refractariedad se refiere a los casos de epilepsia en que no hay respuesta adecuada al tratamiento medicamentoso. Pero ¿Cómo definir refractariedad al tratamiento clínico?

Refractariedad podría ser definida como ausencia de respuesta adecuada a todos los fármacos disponibles para el tratamiento de una epilepsia determinada. Sin embargo, este concepto mas amplio trae dificultades en la manera de tratar a los pacientes con epilepsia cuando es necesario un periodo muy largo de tiempo para demostrar que ninguno de los fármacos disponibles puede controlar las crisis de un determinado paciente.

El concepto de refractariedad al tratamiento clínico en epilepsia permaneció indefinido durante mucho tiempo. Médicos e investigadores usaban diversos criterios, haciendo difícil la comparación en el tratamiento de personas con epilepsia. En 2010, la ILAE publicó una definición de epilepsia resistente al tratamiento con FAEs[10]. Esta publicación permitió que hubiese una mayor homogenización en la definición de refractariedad.

La definición de la ILAE especifica dos niveles para la categorización de la condición clínica después de una intervención para tratamiento de un paciente con epilepsia, sea esta con un FAE u otro tratamiento, como cirugía de epilepsia. En el nivel 1 son definidos el control de las crisis y la ocurrencia de efectos adversos (tabla 1). En este, los pacientes son clasificados en categorías "libre de crisis" o "no libre de crisis". Si la información en un determinado momento no es suficiente para determinar la categoría, debe ser clasificado como "indeterminado". Es importante destacar que para que el paciente sea categorizado como "libre" o "no libre" de crisis, tanto la intervención como el FAE deben ser consideradas "apropiadas" y "adecuadas". Por "apropiada" se entiende que el FAE utilizado es eficaz para la epilepsia de un paciente determinado. Una intervención "adecuada", en lo que respecta a los FAEs, denota el uso de un determinado FAE en dosis y tiempo suficientes. En caso de que el fármaco sea suspendido precozmente, por ejemplo, por la aparición de efectos adversos, la "falla" en el tratamiento no se atribuye a la refractariedad propiamente dicha, pero sí a aspectos relativos a la tolerancia al fármaco. En este caso, la condición del paciente sería considerado "indeterminado" pues la intervención no habría sido adecuada.

En el nivel 2 de la definición, epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos es descrita como "la falla de dos fármacos antiepilépticos escogidos apropiadamente y bien tolerados, usados en monoterapia o en combinación, en dejar al paciente persistentemente libre de crisis".

Esta definición operacional permite que los pacientes con epilepsia sean definidos como *resistentes al tratamiento clínico*, pudiendo ser encaminados a otras formas de tratamiento, como dieta cetogénica, cirugía de epilepsia o neuromodulación.

Tabla 1: Categorización de los resultados clínicos después de la intervención para el tratamiento de la epilepsia

Categorización de resultado		
Control de crisis	**Ocurrencia de efectos adversos**	**Categoria del resultado**
1. Libre de crisis	A. No	1A
	B. Si	1B
	C. Indeterminado	1C
2. Falla de tratamiento	A. No	2A
	B. Si	2B
	C. Indeterminado	2C
3. Indeterminado	A. No	3A
	B. Si	3B
	C. Indeterminado	3C

Adaptado de: Kwan et al. Epilepsia 2010; 51: 1069-1077.

¿Cuántos pacientes tienen epilepsia refractaria?

Cerca de un tercio de los pacientes con epilepsia siguen teniendo crisis a pesar del tratamiento con FAEs[11], este número parece no haber cambiado significativamente en las últimas décadas con el descubrimiento de nuevos FAEs y mecanismos de acción diferentes.

En un estudio publicado el año 2000[12], Kwan y Brodie estudiaron a 525 niños y adultos con epilepsia, diagnosticados y tratados en un único centro en Glasgow, Escocia. Durante el estudio, un 63% de los pacientes se mantuvo libre de crisis con el tratamiento FAEs o después del término del mismo. En el subgrupo de 470 pacientes con epilepsia recién diagnosticada y no tratada previamente, el número fue semejante: 64% de los pacientes quedaron libres de crisis con el tratamiento clínico. El 2012, el mismo grupo realizó un estudio con un número mayor de pacientes[13], la muestra incluyó pacientes evaluados en el estudio anterior. En este estudio más reciente, fueron incluidos 1098 pacientes de entre 9 y 93 años de edad. En la última visita clínica, 749

(68%) pacientes estaban libres de crisis, estando 678 (62%) en monoterapia. Es destacable la poca diferencia en el porcentaje de pacientes libres de crisis en comparación al estudio anterior, a pesar de la disponibilidad de nuevos FAEs. De hecho, aunque los nuevos FAEs hayan sido un avance significativo en términos de perfil de seguridad y en cierta medida de tolerabilidad, estos fármacos no cambiaron el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria de manera importante o convincente[14].

¿Cuáles son las epilepsias refractarias?

La respuesta al tratamiento medicamentoso depende de una serie de factores, incluyendo la edad del paciente, tipo de crisis epiléptica, frecuencia de las crisis o el tiempo de evolución de la epilepsia antes del inicio del tratamiento. Algunos de los factores están relacionados a un mal pronóstico en relación al control de crisis, como edad de inicio precoz[15,16], crisis frecuentes, crisis con generalización secundaria, ausencia de control de las crisis con el primer FAE en régimen adecuado[12,13,17], uso de más de dos FAEs[12,13], presencia de lesión estructural en exámenes de neuroimagen, retraso mental y anormalidades en el examen neurológico[18].

Probablemente el factor predictivo más importante para respuesta al tratamiento clínico es el tipo de síndrome epiléptico a ser tratado. Algunos síndromes traen desde su diagnóstico una posibilidad menor de respuesta al tratamiento clínico, por ejemplo: síndrome de Ohtahara en los neonatos, síndromes de West y Dravet en lactantes, Lennox-Gastaut, Doose y Rasmussen en niños, además de las epilepsias secundarias a malformaciones del desarrollo cortical en diferentes grupos etarios[18].

Las epilepsias con crisis parciales tienden a ser más resistentes al tratamiento clínico que las epilepsias generalizadas idiopáticas[12,13]. En un estudio hecho a 2.200 pacientes con epilepsia, Semah y colaboradores observaron que después de un año de tratamiento adecuado con FAEs, el 82% de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática estaban libre de crisis. En el grupo de pacientes con epilepsias focales, la libertad de crisis fue de un 35%, en el grupo con epilepsia focal sintomática y el mismo porcentaje en pacientes con epilepsia focal criptogénica. En este estudio, sólo el 11% de los pacientes con esclerosis hipocampal (EH) quedaron sin crisis después de un año de tratamiento. Este número fue todavía menor, 3%, en el grupo de pacientes con patología dual, definida como EH asociada a otra lesión epileptogénica. (Figura 1). La EH (Figura 2) está claramente asociada a una mala respuesta al tratamiento con FAEs[19].

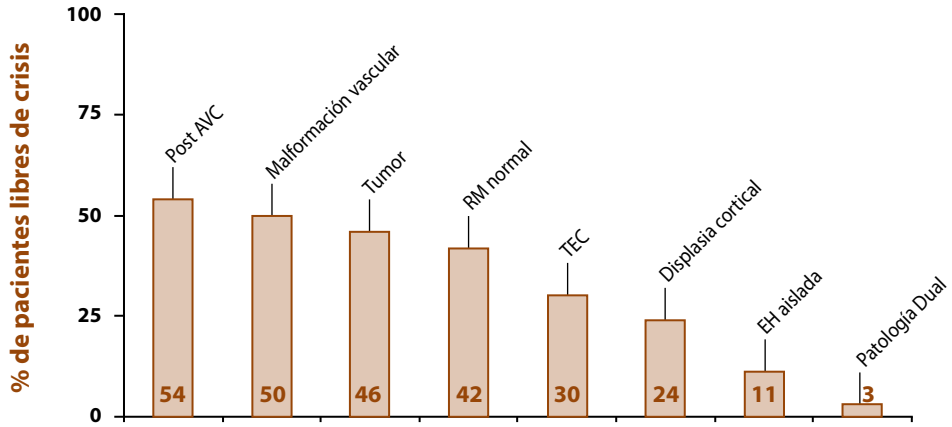


Figura 1. Control de crisis en pacientes con epilepsia focal, de acuerdo con los hallazgos de la resonancia magnética cerebral[9].

AVC: acidente vascular cerebral; TEC: traumatismo encéfalo craneano; EH: esclerosis hipocampal
Adaptado de: Semah F, Picot M-C, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalvanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998; 51: 1256-1262.

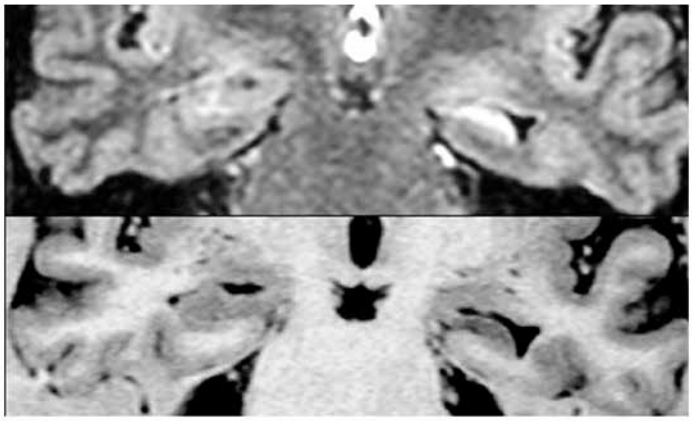


Figura 2. En la parte superior de la figura, se muestra secuencia coronal en FLAIR, con hiperseñal en hipocampo izquierdo. En la parte inferior, la secuencia coronal en IR muestra la reducción de volumen y pérdida de la estructura interna del hipocampo izquierdo, encontrándose verticalización en relación al derecho. Los resultados en este caso son compatibles con esclerosis del hipocampo izquierdo.

¿Que es pseudorefractariedad?

Una parte de los pacientes con crisis consideradas refractarias presentan en realidad una condición denominada *pseudorefractariedad*. Esta consiste en el control inadecuado de crisis debido a factores no directamente relacionados a la refractariedad propiamente dicha, o sea, a la resistencia al tratamiento con FAEs. Los factores descritos que pueden determinar la pseudorefractariedad son:

- Crisis psicogénicas no epilépticas (o crisis pseudoepilépticas): Son eventos de naturaleza no epiléptica frecuentemente confundidos o diagnosticados como crisis epilépticas[20]. Estos eventos pueden presentar características clínicas muy semejantes a las crisis epilépticas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial, principalmente en pacientes que también presentan crisis epilépticas. Muchas veces, el diagnóstico solo puede ser hecho con la ayuda de monitorización con video EEG. Los eventos no epilépticos no responden al tratamiento con FAEs, lo que puede llevar a una falsa impresión de refractariedad.
- Otros eventos paroxísticos: Son varios los eventos paroxísticos, de causa neurológica o no neurológica, que, por causar alteraciones transitorias del nivel de consciencia, pueden ser confundidos con crisis epilépticas. Dentro de los más comunes podemos citar: síncopes y arritmias cardíacas; ataque isquémico transitorio; hipoglicemia, disturbios hidroelectrolíticos recurrentes, intoxicación por alcohol o drogas ilícitas. En general, el diagnóstico de esos eventos puede ser hecho en base a los datos clínicos referidos por el paciente. Entretanto, tal como en las crisis psicogénicas no epilépticas, puede haber dificultades en el diagnóstico, llevando a abordar incorrectamente el problema.
- Diagnóstico sindrómático erróneo: el diagnóstico equivocado del tipo de crisis y/o síndrome epiléptico, puede llevar a una clasificación inadecuada de una epilepsia y, por consiguiente, a un tratamiento inapropiado. Un ejemplo frecuente en la práctica clínica es el de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil con clínica focal que son diagnosticados como portadores de epilepsia focal, siendo tratados con carbamazepina o fenitoína, sin control de las crisis y frecuentemente con un empeoramiento clínico.

- Interacción medicamentosa: pacientes con epilepsia de difícil control son comúnmente tratados con asociaciones de dos o más FAEs. Estos fármacos pueden presentar interacciones que dificultan el control de las crisis. Drogas inductoras del citocromo P450 llevan a la reducción del nivel sérico de otras drogas metabolizadas por este sistema enzimático. De esta forma, a pesar del tratamiento con dosis habitualmente adecuadas de FAEs, pacientes en politerapia pueden presentar crisis refractarias debidas al bajo nivel sérico de los fármacos usados.
- Tolerancia a los FAEs: algunos FAEs, particularmente los benzodiazepínicos, pueden inducir tolerancia a lo largo del tratamiento. Es decir, que evidencian, inicialmente, una buena respuesta, perdiéndose con su uso crónico. Estrategias como la rotación o alternancia de diferentes benzodiazepínicos en el tiempo puede intentarse para controlar este problema.
- Mala adhesión: evidentemente, una mala adhesión al tratamiento también puede derivar en crisis aparentemente intratables.
- Hábitos de vida inadecuados: determinadas epilepsias presentan crisis desencadenadas por factores muy bien definidos. Tal vez el ejemplo más común en la práctica clínica sea la epilepsia mioclónica juvenil, en la que los pacientes, de manera muy frecuente, presentan crisis desencadenadas por privación de sueño. En este caso, aún con tratamiento medicamentoso apropiado y en dosis adecuadas, un hábito de vida inadecuado como mala higiene del sueño, acaba por llevar a un control insatisfactorio de las crisis.

En resumen, el tratamiento medicamentoso puede ser ineficaz si es usado un fármaco inapropiado, si un FAE apropiado es utilizado en dosis insuficiente o administrado de forma inapropiada, o si se producen interacciones medicamentosas adversas o se desarrolla tolerancia a ese fármaco[4,11].

¿Cual es la historia natural de las epilepsias refractarias?

El inicio precoz de la epilepsia, un período prolongado antes del inicio del tratamiento, así como también el control inadecuado de las crisis al inicio del tratamiento medicamentoso, son factores reconocidamente relacionados a un mal pronóstico con respecto al control de las crisis epilépticas[9,12,18]. Entretanto, pacientes con epilepsia de curso aparentemente benigno en el inicio de cuadro, pueden evolucionar hacia una situación de refractariedad.

Después del inicio del cuadro epiléptico, una parte significativa de pacientes pueden presentar uno o mas períodos de remisión, esto es, períodos en que estos pacientes quedan libres de crisis, para más tarde volver a presentarlas. En un estudio multicéntrico que incluyó pacientes con epilepsia focal refractaria sometidos a evaluación pre-quirúrgica, 26% de ellos habían presentado, a lo largo de su evolución, un período de remisión igual o mayor a un año[21]. Datos semejantes fueron obtenidos en un estudio en Brasil: en una población homogénea de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial refractaria al tratamiento clínico, 19,2% de estos pacientes habían presentado un período previo de remisión de las crisis[22]. Estos datos muestran que un buen curso en el inicio de la epilepsia no significa necesariamente que el paciente tendrá siempre buena respuesta a los FAEs.

Por otro lado, algunos pacientes pueden tener crisis inicialmente resistentes al tratamiento clínico, y después conseguir controlándolas con FAEs. En su estudio del 2012, Brodie y colaboradores[13] identificaron cuatro patrones de respuesta al tratamiento con FAEs. Patrón A: con control de las crisis precoces y sostenidas; patrón B: control tardío pero sostenido: patrón C: alternancia de períodos de crisis controladas y resistentes al tratamiento; y patrón D: crisis nunca controladas. En su serie de 1.098 pacientes seguidos prospectivamente, el patrón A fue observado en un 37%,

el B en un 22%, el C en un 16% y el D en un 25%. Es interesante ver que en más de un tercio de los pacientes (22% del patrón B y 16% de patrón C) se presentan crisis refractarias al tratamiento en determinados momentos de su seguimiento, para luego tener un control adecuado de las crisis sostenido (patrón B) o no (patrón C).

Como ya fue mencionado, algunas epilepsias tienen mayor probabilidad de presentar crisis refractarias, como la epilepsia del lóbulo temporal secundaria a EH y las epilepsias relacionadas a malformaciones del desarrollo cortical[9,18]. Considerándose las potenciales consecuencias negativas a largo plazo de crisis persistentes, se hace importante la identificación precoz de pacientes con epilepsia refractaria, para así ofrecerles lo antes posible otras alternativas al tratamiento clínico[12].

Mecanismos involucrados en la refractariedad

Paul Erlich, considerado el padre de la quimioterapia, lamentaba la falta de respuesta clínica de las nuevas drogas para el tratamiento del cáncer siguiendo el desarrollo de las mismas como "sombra fiel". De la misma forma, el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la epilepsia no ha impedido que una parte significativa de los pacientes – cerca de un tercio –siga presentando crisis refractarias. Ni siquiera un desarrollo aparentemente benigno en los primeros años de evolución puede predecir que estos pacientes no presentarán una situación de refractariedad[21, 22]. Las crisis de estos pacientes muestran resistencia a fármacos con diferentes mecanismos de acción, lo que sugiere que la resistencia no sea debida a factores relacionados con estos mecanismos. El hecho de que las crisis presenten resistencia a la mayoría o a todos los FAEs conocidos, sugiere que esa resistencia se debe a factores intrínsecos o adquiridos inespecíficos que afectan ampliamente la respuesta a los FAEs. Pero ¿Cuáles serían entonces los mecanismos involucrados en la refractariedad a los FAEs?

En los últimos años, dos hipótesis han concentrado la mayoría de los estudios sobre refractariedad en epilepsia: la hipótesis de la alteración de los sitios de acción de los FAEs en el tejido epileptogénico y la hipótesis de las proteínas transportadoras de múltiples FAEs. Sin embargo, ninguna de las dos es capaz de explicar todos los aspectos relativos a refractariedad, lo que ha llevado al surgimiento de nuevas hipótesis, que serán discutidas brevemente.

Alteración de los sitios de acción de los fármacos antiepilépticos

El primer mecanismo a ser destacado es la naturaleza de la lesión. Algunas lesiones tienen mayor epileptogenicidad, como la EH[23] y la displasia cortical focal[24]. En la epilepsia del lóbulo temporal con EH, la reorganización celular en el hipocampo, con incremento de fibras musgosas[25,26] transforma a este tejido anormal particularmente epileptogénico.

Alteraciones de receptores en las células del hipocampo pueden hacerlas resistentes a acción de los FAEs[27,28]**.** Se ha descrito que esta alteración en los receptores puede contribuir también en la resistencia a FAEs en otras epilepsias. Se postula que en pacientes con epilepsias crónicas, la densidad, distribución, estructura molecular y función de los canales iónicos estarían alterados, impidiendo los cambios de conformación que normalmente ocurren para promover la acción antiepiléptica de los fármacos[28,29]. Un ejemplo es el que ocurre en la epilepsia generalizada con crisis febriles *plus* (GEFS+) tipo 1. Esta se caracteriza por crisis febriles en la infancia, seguidas de crisis generalizadas en la vida adulta, relacionada a una mutación del gen SCN1B de la subunidad β1 del canal de sodio, localizado en el brazo largo del cromosoma 19[30,31]**.**

Las alteraciones en los sitios de acción de los FAEs pueden ser genéticas – como en el caso del

síndrome GEFS+ - o adquiridas. Ejemplos de alteraciones adquiridas son la internalización de receptores gabaérgicos durante la evolución del estado de mal epiléptico y la diminución de la sensibilidad de neuronas del sector CA1 del hipocampo a la carbamazepina en pacientes con EH en la epilepsia del lóbulo temporal resistente al tratamiento clínico. Sin embargo, dada a diversidad de estructuras moleculares en que actúan los diferentes FAEs, parece improbable que todos estos blancos moleculares sufran alteraciones en que presenten resistencia a todos los FAEs utilizados en el tratamiento de pacientes con epilepsia[32].

Además de la naturaleza de la lesión epileptogénica, su localización también influye en la respuesta al tratamiento[19]. Cuando se comparan pacientes con EH con pacientes que presentan lesiones extratemporales, los primeros tienden a tener menor probabilidad de control de crisis con tratamiento clínico.

Proteínas transportadoras de múltiples fármacos antiepilépticos

Tal vez, lo más intrigante para los investigadores que trabajan con el desarrollo de nuevos FAEs sea el hecho de que pacientes con epilepsia refractaria en general, no responden a nuevos fármacos, aunque tengan mecanismos de acción diferentes. Esto ha llevado al desarrollo de un nuevo concepto: la *resistencia a múltiples drogas*.

La resistencia a múltiples drogas (MDR – *multidrug resistance*) consiste en el fenómeno de resistencia simultánea a drogas no relacionadas[33]. Este fenómeno fue inicialmente estudiado en pacientes con cáncer que presentaban resistencia a múltiples drogas quimioterápicas. Mecanismos para explicar esta resistencia han sido sugeridas, incluyendo la detoxificación de las drogas utilizadas, la alteración en la apoptosis inducida por drogas y la reducción en la acumulación de la droga[33]. La reducción en la concentración de drogas en su sitio de acción fue relacionada a la expresión de una proteína codificada por el gen *mdr1*, la glicoproteína P (*P-glycoprotein*) o P-gp [34]. La P-gp es una proteína transmembrana que funciona como bomba de salida de drogas[35]. Generalmente, es encontrada en células del intestino, hígado, riñón y en el endotelio capilar de vasos intracraneanos. En tejido nervioso normal la P-gp no es encontrada en neuronas o en células gliales. En tejido epileptogénico, entretanto, la P-gp induciría el retorno de los FAEs desde el tejido hacia la sangre, disminuyendo así, la concentración de estos en su sitio de acción[36,37] (Figura 3). Varias drogas, incluyendo la fenitoína, fenobarbital, lamotrigina y oxcarbazepina, probablemente son substratos para la P-gp[38,39], pero todavía existen dudas en relación a otros FAEs, y, para la mayoría de ellos, faltan evidencias contundentes de que es-

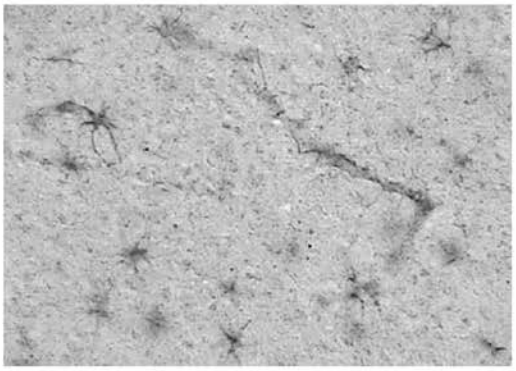


Figura 3. Sobre expresión de P-gp en tejido cerebral de paciente con epilepsia refractaria.

tos fármacos sean efectivamente transportados por la P-gp en humanos[40,41].

La P-gp pertenece a la superfamilia de proteínas *adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette* (ABC), que incluye otra proteína transportadora de drogas, la *multidrug resistance-associated protein* (MRP). Actualmente la P-gp es conocida como ABCB1 y la MRP como ABCC1.

A partir de la experiencia con las proteínas transportadoras de drogas en pacientes con cáncer, el papel de estas proteínas comenzó a ser estudiado en pacientes con epilepsia refractaria.

Tishler y colaboradores[42] demostraron una sobre-expresión del gen *mdr1*, el cual codifica la proteína P-gp, en el cerebro de 11 de 19 pacientes con epilepsia focal intratable sometidos a cirugía de epilepsia. Los autores concluyeron que esta expresión aumentada podría contribuir a la naturaleza refractaria de la epilepsia de estos pacientes, ya que puede estar asociada a menores concentraciones de FAEs en el parénquima cerebral. Estudios con inmunohistoquímica demostraron también una sobre-expresión de P-gp en los astrocitos y en las neuronas de pacientes con epilepsia secundaria a malformaciones del desarrollo cortical[43,44], epilepsia del lóbulo temporal con EH[45,46] y esclerosis tuberosa[47].

No se sabe bien cual es la causa de esta sobre-expresión de proteínas de la superfamilia ABC en el tejido cerebral de los pacientes con epilepsia refractaria. Su sobre-expresión, en general, está limitada a la región de la anormalidad histopatológica (EH, displasia cortical), no siendo observada en tejido sano adyacente[46], por lo que esta no sería resultado de crisis epilépticas repetidas o de la exposición continuada del tejido cerebral a FAEs. En modelos animales, sin embargo, crisis aisladas[48] o repetidas[49] fueron capaces de inducir sobre-expresión del gen *mdr* (que codifica la P-gp) en el córtex y en el mesencéfalo. Un estudio en humanos[50] demostró sobre-expresión de las proteínas ABCB1 y ABCC1 en tejido cerebral normal de un paciente que murió a consecuencia de estado epiléptico y que en el examen anatomopatológico presentaba displasia cortical hemisférica unilateral. Los autores sugieren que, en este caso, el fenómeno expresado en el tejido del hemisferio contralateral haya sido resultado de las crisis repetidas, lo que podría explicar el desarrollo de resistencia a FAEs en pacientes con *status epiléptico* prolongado, a pesar de enfatizar la necesidad de tratamiento rápido y adecuado para estos pacientes.

Variaciones en la expresión y el nivel de actividad de la ABCB1 pueden tener impacto significativo en la eficacia terapéutica de muchas drogas[51,52], desde quimioterápicos hasta FAEs. Por lo tanto, la capacidad de detectar alelos relevantes para la expresión y/o actividad de la ABCB1 sería de gran importancia para el tratamiento de pacientes que utilizan drogas reconocidas como substratos para la ABCB1. El 2003, Siddiqui y colaboradores[53] identificaron un factor genético asociado a resistencia a FAEs: cuando comparados con pacientes sensibles al tratamiento con FAEs, pacientes con crisis refractarias tenían mayor probabilidad de tener el genotipo CC que el genotipo TT para la proteína ABCB1 (P-gp). Otros polimorfismos de genes de proteínas transportadoras han sido estudiados, obteniendo resultados contradictorios[54-56].

Además de la superfamília de proteínas ABC, otras proteínas implicadas en la resistencia a drogas quimioterápicas para el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central también pueden estar involucradas en la resistencia a FAEs. Sisodiya y colaboradores[57] demostraron una sobre-expresión de la *major vault protein* (MVP) en tejido cerebral de pacientes con epilepsia focal refractaria secundaria a EH, displasia cortical focal y DNET.

A pesar de la asociación entre expresión de proteínas transportadoras y refractariedad, la prueba de causalidad depende de la demostración – en humanos – de que la resistencia a múltiples drogas puede ser revertida por la inhibición de la proteína transportadora. Uno de los candidatos a inhibidor de la P-gp es el bloqueador de canal de calcio Ve-

rapamil. A pesar de algunas evidencias recientes[58], los resultados han sido decepcionantes[59].

Otras hipótesis

La insuficiencia de las hipótesis anteriores en explicar la causa de la refractariedad en la mayoría de los pacientes con epilepsia y crisis resistentes al tratamiento con FAEs ha llevado a la búsqueda de nuevas hipótesis.

La *hipótesis de la gravedad intrínseca* postula que la fármaco resistencia es una propiedad inherente de la epilepsia relacionada a la gravedad de la enfermedad[60,61]. De acuerdo con esta hipótesis, la gravedad de la epilepsia de un paciente puede ser evaluada, desde el punto de vista práctico, sobre diversos aspectos, incluyendo los tipos de crisis presentadas por el paciente, impacto en la calidad de vida, incapacidad causada por las crisis, co-morbilidades, mortalidad relacionada a las crisis, o también por biomarcadores como medidas de lesión neuronal, alteraciones patológicas o eletroencefalográficas. No existe, por el momento, consenso sobre cuál deba ser el mejor parámetro para medir la gravedad de la epilepsia. La frecuencia de crisis es una medida objetiva que parece ser un marcador apropiado de gravedad, pero no debe ser considerado el único marcador. La gravedad de la epilepsia puede ser vista, también de acuerdo con esta hipótesis, como una propiedad neurobiológica de la epilepsia y, como tal, simplemente reflejar la magnitud del proceso epiléptico.

Otra hipótesis propuesta es la de la *metilación*. Según esta hipótesis, modificaciones genómicas, que no implican cambios en la secuencia del DNA *per se* (es decir, cambios epigenéticos), pueden causar fármaco resistencia en pacientes con epilepsia[62]. Las crisis epilépticas provocan depolarización excesiva de la membrana neuronal, lo que a su vez puede influir en el núcleo de la célula. De esta forma, las crisis pueden mediar modificaciones epigenéticas que resultan en metilación genómica persistente y modificaciones pos-translacionales. Este mecanismo ya fue demostrado en pacientes con cáncer en tratamiento con drogas quimioterápicas. Como ha ocurrido con las proteínas transportadoras de FAEs, la refractariedad en epilepsia podría compartir mecanismos semejantes con la resistencia a los agentes quimioterápicos.

En resumen, la intratabilidad en pacientes con epilepsia ciertamente se debe a una serie de factores asociados. Factores genéticos y adquiridos que probablemente actúan en conjunto determinando el carácter de refractariedad de una parte de los pacientes con epilepsia. El conocimiento de estos factores puede ayudar a médicos e investigadores a desarrollar nuevas estrategias que, en el futuro, puedan librar a los pacientes con epilepsia de la sombra de la intratabilidad.

Referencias bibliográficas

1. Devinsky O. Patients with refractory seizures. N Engl J Med. 1999;340(20):1565-70.
2. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? Seizure. Eur J Epilepsy. 2002;11(2):77-84.
3. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. Ann Neurol. 2006;60(1):80-7.
4. Pedley TA, Hirano M. Is refractory epilepsy due to genetically determined resistance to antiepileptic drugs? N Engl J Med. 2003;348(15):1480-2.
5. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, et al. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. Epilepsia. 2005;46(suppl. 11):S18-S27.
6. Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. Epilepsia. 2005;46(suppl. 11):S54-S61.
7. Surges R, Thijs RD, Tan HL, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. Nat Rev Neurol. 2009;5(9):492-504.
8. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. Epilepsia. 1993;34(6):1007-16.
9. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology. 1998;51(5):1256-62.

10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2009;51(6):1069-77.
11. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med. 2011;365(10):919-26.
12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.
13. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology. 2012;78(20):1548-54.
14. Pohlmann-Eden B, Weaver DF. The puzzle(s) of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsia. 2013;54:1-4.
15. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. Epilepsia. 1996;37(1):24-30.
16. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, et al. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. Acta Neurologica Scandinavica. 1999;99(6):329-33.
17. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, et al. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. Neurology. 2001;57(12):2259-64.
18. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, et al. Is refractory epilepsy preventable? Epilepsia. 2002;43(4):437-44.
19. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? Epilepsia. 2001;42(3):357-62.
20. LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia. 2013;54(11):2005-18.
21. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? Neurology. 2003;60(2):186-90.
22. Miyashira FS, Pieri A, Olivieira DS, et al. Does remission of seizures predict a better prognosis in temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis? J Epilepsy Clin Physiol. 2004;10(2):79-82.
23. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol. 1994;35(6):640-54.
24. Palmini A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. Ann Neurol. 1991;30(6):741-9.
25. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. Neuroscience. 1991;42(2):351-63.
26. Thom M, Martinian L, Catarino C, et al. Bilateral reorganization of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis: a postmortem study. Neurology. 2009;73(13):1033-40.
27. Blümcke I, Beck H, Lie AA, et al. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 1999;36(2-3):205-23.
28. Elger CE. Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue. Epilepsia. 2003;44(suppl. 5):S9-S15.
29. Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. Ann Neurol. 2003;53(4):469-79.
30. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel beta1 subunit gene SCN1B. Nat Genet. 1998;19(4):366-70.
31. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. Neurology 2002;58(9):1426–9.
32. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. Brain. 2006;129(Pt 1):18-35.
33. Ling V. Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. Cancer Chemother Pharmacol. 1997;40(suppl.):S3-S8.
34. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. Science. 1992;258(5088):1650-4.
35. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, et al. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(7):3900-5.
36. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301(1):7-14.
37. Sisodiya SM. Mechanisms of antiepileptic drug resistance. Current Opinion in Neurology. 2003;16(2):197-201.

38. Borst P, Evers R, Kool M, et al. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. J Natl Cancer Inst. 2000;92(16):1295-302.
39. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. Neuroreport. 2001;12(16):3557-60.
40. Owen A, Pirmohamed M, Tettey JN, et al. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2001;51(4):345-9.
41. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, et al. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(10):930-42.
42. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. Epilepsia. 1995;36(1):1-6.
43. Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, et al. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. Lancet. 2001;357(9249):42-3.
44. Sisodiya SM, Heffernan J, Squier MV. Over-expression of P-glycoprotein in malformations of cortical development. Neuroreport. 1999;10(16):3437-41.
45. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. Epilepsia. 2001;42(12):1501-6.
46. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain. 2002;125(Pt 1):22-31.
47. Lazarowski A, Sevlever G, Taratuto A, et al. Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. Pediatric Neurol. 1999;21(4):731-4.
48. Kwan P, Sills GJ, Butler E, et al. Regional expression of multidrug resistance genes in genetically epilepsy-prone rat brain after a single audiogenic seizure. Epilepsia. 2002;43(11):1318-23.
49. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. J Neurosci. 2002;22(14):5833-9.
50. Sisodiya SM, Thom M. Widespread upregulation of drug-resistance proteins in fatal human status epilepticus. Epilepsia. 2003;44(2):261-4.
51. Hoffmeyer S, Burk O, Richter von O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(7):3473-8.
52. Ramachandran V, Shorvon SD. Clues to the genetic influences of drug responsiveness in epilepsy. Epilepsia. 2003;44(suppl. 1):S33-S7.
53. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. N Engl J Med. 2003;348(15):1442-8.
54. Kwan P, Wong V, Ng PW, et al. Gene-wide tagging study of the association between ABCC2, ABCC5 and ABCG2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy. Pharmacogenomics. 2011;12(3):319-25.
55. Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy. Pharmacogenet Genomics. 2009;19(5):353-62.
56. Hilger E, Reinthaler EM, Stogmann E, et al. Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy. Pharmacogenomics. 2012;13(2):185-90.
57. Sisodiya SM, Martinian L, Scheffer GL, et al. Major vault protein, a marker of drug resistance, is upregulated in refractory epilepsy. Epilepsia. 2003;44(11):1388-96.
58. Feldman M, Asselin M-C, Liu J, et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. The Lancet Neurology. 2013;12(8):777-85.
59. Löscher W, Luna-Tortós C, Römermann K, et al. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. Curr Pharm Des. 2011;17(26):2808-28.
60. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. Epilepsy Curr. 2008;8(5):127-30.
61. Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. Epilepsia. 2013;54:33-40.
62. Kobow K, El-Osta A, Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy. Epilepsia. 2013;54:41-7.

Principales fármacos antiepilépticos

Clase	Fármaco	Indicaciones y tipos de crisis	Dosis recomendadas en adultos	Dosis recomendadas en niños
Aminoácidos	Gabapentina **(GBP)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	900-1.800 mg/día en tres dosis diarias. Primer día, 300 mg; Segundo, 600 mg y, a continuación, 300 mg tres veces al día (hasta 3.600 mg/día)	Niños: semana 1: 10-15 mg/kg/día, en tres dosis; hasta 25-35 mg/kg en niños mayores de 5 años y 40 mg/kg/día en tres dosis en niños de 3 a 4 años. Dosis de hasta 50 mg/kg/día en tres dosis son bien toleradas
	Lacosamida **(LCM)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	200-400 mg/día en dos dosis diarias. Semana 1: 50 mg, dos veces al día; incrementos dependiendo de la tolerabilidad; Semana 2: 100 mg, dos veces al día; Semana 3: 150 mg, dos veces al día y, luego, 200 mg, dos veces al día	Niños mayores: semana 1: 3 mg/kg/día (1,5 mg/kg, dos veces al día). Aumentar 3 mg/kg/día a intervalos semanales; dosis máxima: 6mg/kg, dos veces al día (12 mg/kg/día) Lactantes: semana 1: 2 mg/kg, dos veces al día (4 mg/kg/día). Aumentar 4 mg/kg/día a intervalos semanales, dosis máxima: 8 mg/kg, dos veces al día (16 mg/kg/día)
	Pregabalina **(PGB)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	150-600 mg/día en dos o tres dosis diarias. Semana 1: 50 mg/día en dos dosis; aumentos a intervalos semanales de 50 mg/día	Niños mayores: semana 1: 1,5-2 mg/kg, dos veces al día (3,5 mg/kg/día). Aumentar 3 mg/kg/día en dosis divididas a intervalos semanales, dosis máxima: 7,5 mg/kg en dos dosis (15 mg/kg/día) Lactantes: semana 1: 2,5 mg/kg en dos dosis (5 mg/kg/día). Aumentar 5 mg/kg/día a intervalos semanales; dosis máxima: 10 mg/kg, dos veces al día (20 mg/kg/día)

Efectos adversos más comunes	Efectos idiosincráticos	Medicamentos que afectan la concentración sérica del FAE	Medicamentos comunes afectados por el FAE
Somnolencia, síntomas vestibulocerebelosos, efectos neurocognitivos, ganancia de peso, edema periférico, disfunción eréctil	Leucopenia, *rash* cutáneo	Antiácidos como hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio disminuyen la absorción de GBP. Administrar GBP dos horas antes del uso de antiácidos	Ninguno; no altera las hormonas anticonceptivas
Mareo, cefalea, náusea, diplopia, ataxia, somnolencia, vértigo, temblor, compromiso de la memoria. Aumento del intervalo PR en el ECG (cuidado en pacientes con bloqueos auriculoventriculares)	*Rash* cutáneo	Reducen LCM (15%-20%): CBZ, PHT, PB	Ningún efecto sobre otros FAEs No tiene efecto sobre las hormonas anticonceptivas
Somnolencia, síntomas vestibulocerebelosos, efectos neurocognitivos, ganancia de peso, edema periférico, dinfunción eréctil	*Rash* cutáneo, angioedema, síndrome de hipersensibilidad a fármacos	GBP y PHT reducen PGB	Ninguno; no altera las hormonas anticonceptivas

Clase	Fármaco	Indicaciones y tipos de crisis	Dosis recomendadas en adultos	Dosis recomendadas en niños
Barbitúricos	Fenobarbital **(PB)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas primarias o secundariamente generalizadas	ORAL: 1,5-4 mg/kg/día INTRAVENOSA: dosis de ataque:10-30 mg/kg Máximo: 100 mg/min o 2 mg/kg/min	ORAL: 2-8 mg/kg/día (las dosis más elevadas son para lactantes) INTRAVENOSA: dosis de ataque: 10-30 mg/kg. Máximo: 100 mg/min o 2 mg/kg/min
	Primidona **(PRM)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	Días 1-3: 100-125 mg antes de acostarse Días 4-6: 100-125, dos veces al día Días 7-9: 100-125 mg, tres veces al día Día 10: 250 mg, tres veces al día	Días 1-3: 50 mg antes de acostarse Días 4-6: 50 mg, dos veces al día Días 7-9: 100 mg, tres veces al día Día 10: 125 mg, tres veces al día
Benzodiacepinas	Clobazam **(CLB)**	Crisis de ausencia, atónicas, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas generalizadas	10-40 mg/día en una o dos dosis diarias (hasta 60 mg/día)	0,5 a 1 mg/kg/día en una o dos dosis diarias
	Clonazepam **(CNZ)**	Crisis de ausencia, atónicas, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas generalizadas	Dosis inicial de 1,5 mg/día divididos en tres dosis. Incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días. Dosis máxima: 20 mg/día	Lactantes y niños mayores (hasta 10 años o 30 kg): dosis inicial: 0,01 a 0,03 mg/kg/día. No exceder 0,05 mg/kg/día, administrados en dos o tres dosis. Aumentar 0,025 a 0,5 mg cada 3 días hasta la dosis de mantenimiento diaria de 0,1 a 0,2 mg/kg
	Diazepam **(DZP)**	Crisis subintrantes y *status epilepticus*	INYECTADA: 5 mg a 10 mg como dosis inicial (preferiblemente intravenosa). Repetir si es necesario a intervalos de 10 a 15 minutos hasta la dosis máxima de 30 mg. Puede ser repetida en 2 a 4 horas	INTRAVENOSA: entre 30 días y 5 años: 0,2 mg a 0,5 mg lentamente cada 2 a 5 minutos (dosis máxima: 5 mg) Niños mayores de 5 años: 1 mg cada 2 a 5 minutos hasta 10 mg. Repetir en 2 a 4 horas si es necesario
	Midazolam **(MDL)**	Crisis subintrantes y *status epilepticus*	Dosis de ataque: 5 a 15 mg por vía endovenosa o intramuscular Mantenimiento: 0,05 a 0,4 mg/kg/hora	INTRAVENOSA: 0,05 a 0,20 mg/kg (máx.: 5 mg); infusión continua de 0,005 a 0,4 mg/kg/min NASAL: 0,2 mg/kg
	Nitrazepam **(NZP)**	Crisis de ausencia, atónicas, mioclónicas, parciales y tónico-clónicas generalizadas	5 a 10 mg/día en una a dos tomas diarias	5-20 mg/día en una a tres tomas diarias

Efectos adversos más comunes	Efectos idiosincráticos	Medicamentos que afectan la concentración sérica del FAE	Medicamentos comunes afectados por el FAE
Efectos neurocognitivos, alteraciones del humor, hiperactividad, disminución de la libido, impotencia sexual, dependencia física Sistema musculoesquelético: osteomalacia, contractura de Dupuytren Sistema digestivo: nauseas y vómitos (PRM); constipación intestinal Teratogenicidad: malformaciones cardíacas	*Rash* cutáneo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad	Aumentan el PB: VPA y acetazolamida Aumentan o disminuyen el PB: PHT	PB disminuye: FAEs: CBZ, VPA, LTG, TPM Otros fármacos: ciclosporina, doxiciclina, griseofulvina, haloperidol, hormonas anticonceptivas, teofilina, antidepresivos tricíclicos y warfarina
		Disminuyen PRM y aumentan PB: CBZ y PHT Aumentan PRM y disminuyen PB: isoniazida, nicotinamida Aumentan PRM y PB: VPA	
Efectos neurocognitivos	*Rash* cutáneo	Disminuyen CLB: CBZ, PB y PHT	Generalmente no afecta otros fármacos
Efectos neurocognitivos Sistema respiratorio: hipersecreción bronquial	Discrasia sanguínea, alteración de enzimas hepáticas	Disminuyen CNZ: CBZ, PB y PHT	
Relacionados al SNC: disminución del nivel de consciencia Sistema neurovegetativo: depresión respiratoria, hipotensión		No se aplica en la administración aguda	
Relacionados al SNC: disminución del nivel de consciencia, alteraciones del comportamiento, amnesia retrógrada Sistema neurovegetativo: depresión respiratoria, hipotensión		Disminuyen MDL: CBZ, PB y PHT	
Efectos neurocognitivos	*Rash* cutáneo	Disminuyen NTZ: CBZ, PB y PHT	

Clase	Fármaco	Indicaciones y tipos de crisis	Dosis recomendadas en adultos	Dosis recomendadas en niños
Hidantoinatos	Fenitoína **(PHT)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	ORAL: 100 mg, dos veces al día; dosis de mantenimiento de 100 mg, una o dos veces al día, hasta 200 mg, una o dos veces al día SUSPENSIÓN ORAL: 125 mg, una o dos veces al día ORAL DOSIS DE ATAQUE: 1 gr, en tres dosis (400 mg. 300 mg y 300 mg), cada dos horas. Dosis de mantenimiento 24 horas después de la dosis de ataque DOSIS ÚNICA DIARIA: esquema de 300 mg puede ser considerado INTRAVENOSA: 10 a 15 mg/kg administrados lentamente. No exceder 50 mg/min Dosis de mantenimiento de 100 mg por vía oral o endovenosa cada 6 a 8 horas STATUS EPILEPTICUS: dosis de ataque de 15 a 20 mg/kg, no diluidos o diluidos en solución fisiológica, administrados por vía intravenosa, 1 a 3 mg/kg/min	ORAL: dosis inicial de 5 mg/kg/día (divididos en dos o tres dosis) hasta 300 mg/día. Dosis de mantenimiento: 4 a 8 mg/kg/día, divididos en dos o tres dosis INTRAVENOSA: 15 mg/kg. Dosis de mantenimiento: lactantes y niños, 4 a 7 mg/kg, divididos en dos dosis; neonatos pre-término, 2 mg/kg divididos cada 12 horas y recién nacidos a término, 4 a 5 mg/kg divididos cada 12 horas Iniciar dosis de mantenimiento 12 horas después de la dosis de ataque

Efectos adversos más comunes	Efectos idiosincráticos	Medicamentos que afectan la concentración sérica del FAE	Medicamentos comunes afectados por el FAE
Efectos neurocognitivos, síntomas vestibulocerebelosos, Relacionados con el pelo y tejido conjuntivo: hipertrofia gingival, engrosamiento facial, hirsutismo Relacionado al sistema esquelético: osteomalacia Relacionados al SNP: neuropatía periférica Teratogenicidad: síndrome de hidantoína fetal	*Rash* cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad, discrasia sanguínea, linfadenopatía	Aumentan PHT: PB y TPM Otros fármacos: cimetidina, disulfiram, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, omeprazol y propoxifeno Disminuyen PHT: CBZ y PB	PHT disminuye: FAEs: CBZ, LTG, TPM Otros fármacos: ciclosporina, hormonas anticonceptivas, quinidina, warfarina

Clase	Fármaco	Indicaciones y tipos de crisis	Dosis recomendadas en adultos	Dosis recomendadas en niños
Otros FAEs	Carbamazepina **(CBZ)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	Iniciar con 200 mg, dos veces al día Mantenimiento: 800-1.200 mg/día, hasta 1.600-2.000 mg/día	Niños de 6 a 12 años: iniciar con 100 mg, dos veces al día. Mantenimiento: hasta 1.000 mg/día Niños menores de 6 años: iniciar con 10-20 mg/kg/día en dos o tres dosis Mantenimiento: < 35 mg/kg/día
	Lamotrigina **(LTG)**	Crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, mioclonías, crisis parciales,(amplio espectro). Puede empeorar o desencadenar mioclonías	Sin valproato: Semanas 1-2: 25 mg, una vez al día Semanas 3-4: 50 mg. dos veces al día Aumentos de 100 mg cada 1-2 semanas Dosis de mantenimiento de 300-400 mg por día, divididos en dos dosis Con valproato: Semanas 1-2: 25 mg, en días alternos Semanas 3-4: 25 mg, una vez al día Incrementos de 25-50 mg/día cada 1-2 semanas; dosis de mantenimiento: 100-200 mg por día en dos dosis	Sin valproato: semanas 1-2: 2 mg/kg/día en dos dosis. Mantenimiento 5-15 mg/kg/día en dos dosis. Máximo: 15 mg/kg/día Con valproato: semanas 1-2: 0.5 mg/kg/día en una o dos dosis. Mantenimiento: 1-5 mg/kg/día en una o dos dosis. Máximo: 5 mg/kg/día
	Levetiracetam **(LEV)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas, mioclonías, ausencias, espasmos (amplio espectro)	Dosis inicial: 500 mg, dos veces al día; Incrementos de 500 mg/semana; Dosis de mantenimiento: hasta 3.000 mg/día en dos tomas diarias	Niños con menos de 30 kg: dosis inicial: 5-10 mg/kg/día; incrementos: 10 mg/kg cada semana; dosis máxima: 40-60 mg/kg/día Niños con más de 30 kg: dosis inicial: 250 mg, dos veces al día; incrementos: 500 mg cada dos semanas; dosis máxima: 1.500 a 3.000 mg/día (máximo: 60 mg/kg/día)
	Oxcarbazepina **(OXC)**	Crisis parciales, crisis tónico-clónicas generalizadas	600-2.400 mg en dos dosis	Iniciar con 8-10 mg/kg y mantenimiento entre 6-50 mg/kg en dos o tres dosis diarias

Efectos adversos más comunes	Efectos idiosincráticos	Medicamentos que afectan la concentración sérica del FAE	Medicamentos comunes afectados por el FAE
Efectos neurocognitivos, síndrome vestibulocerebeloso Relacionado al SNP: neuropatía periférica Alteraciones metabólicas: retención hídrica e hiponatremia Teratogenicidad: defectos del tubo neural	*Rash* cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, discrasia sanguínea	Aumentan CBZ: fluoxetina, propoxifeno, eritromicina, cimetidina Disminuyen CBZ FAEs: PB y PHT	CBZ disminuye: FAEs: LTG, TPM, VPA Otros fármacos: hormonas anticonceptivas y teofilina
Efectos neurocognitivos, cefalea, alteraciones del humor, nauseas, vómitos Teratogenicidad (rara): hendiduras orolabiales	*Rash* cutáneo, necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotixicidad	Disminuyen LTG: CBZ, PB, PHT y PRM, anticonceptivos hormonales Aumentan LTG: VPA	LTG: Disminuye VPA en 25% Aumenta el epóxido de CBZ
Somnolencia, astenia mareo, cefalea, infección (ej.: rinitis y faringitis), anorexia, depresión y psicosis en niños > adultos (cuidado con introducción en pacientes con antecedentes psiquiátricos)	*Rash* cutáneo, DRESS *(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)*	Disminuyen LEV (20%-30%): CBZ, PHT, PB, LTG Aumentan LEV: VPA	LEV no altera otros fármacos, inclusive hormonas anticonceptivas
Efectos vestibulocerebelosos, neurocognitivos, hiponatremia Relacionados al SNP: neuropatía periférica Alteraciones metabólicas: retención hídrica e hiponatremia	*Rash* cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson	Disminuyen OXC: PHT y PB (dosis elevadas)	Inductor enzimático débil; OXC disminuye hormonas anticonceptivas

Clase	Fármaco	Indicaciones y tipos de crisis	Dosis recomendadas en adultos	Dosis recomendadas en niños
	Topiramato **(TPM)**	Crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, espasmos, mioclonías, crisis parciales (amplio espectro)	Semanas 1 y 2: 25 mg/día Incremento de 25 mg, divididos en dos dosis, cada 15 días, hasta llegar a 200-600 mg/día	Edad de 2-16 años: 9 mg/kg/día divididos en dos dosis. Iniciar con 1-3 mg/kg/día (no más de 25 mg/día). Incrementos de 1-2 mg/kg/día cada 1-2 semanas
	Valproato **(VPA)**	Crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, espasmos, mioclonías, crisis parciales (amplio espectro)	10-15 mg/kg/día. Incrementos de 5-10 mg/kg/día a intervalos semanales. Dosis máxima: 60 mg/kg/día	10-15 mg/kg/día. Aumentos de 5-10 mg/kg/día a intervalos semanales. Dosis máxima: 60 mg/kg/día
	Vigabatrina **(VGB)**	Espasmos, crisis parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas	1.000-3.000 mg/kg/día en dosis única o dos veces al día. Semana 1: 500 mg/día y aumentos semanales de 500 mg/día	Niños mayores: 50-150 mg/kg/día en dos dosis. Semana 1: 50 mg/kg/día en una o dos dosis Lactantes (monoterapia para espasmos epilépticos): comenzar con 50 mg/kg/día y titular de acuerdo a la respuesta en 7 días hasta una dosis máxima de 150-200 mg/kg/día en dosis única o dividida; dosis de mantenimiento generalmente de 150-200 mg/kg/día

Efectos adversos más comunes	Efectos idiosincráticos	Medicamentos que afectan la concentración sérica del FAE	Medicamentos comunes afectados por el FAE
Efectos neurocognitivios, problemas de lenguaje, lentitud psicomotora Por la inhibición de la anhidrasa carbónica: parestesias, cálculo renal, glaucoma, hipertermia Teratogenicidad: hendiduras orolabiales, malformaciones urogenitales Alteraciones metabólicas: perdida de peso	Hipertermia maligna (*heat stroke*)	Disminuyen TPM FAEs: PHT, CBZ más que VPA	TPM: Aumenta: PHT Disminuye: VPA Otros fármacos: TPM disminuye hormonas anticonceptivas con dosis mayores de 200 mg
Relacionados al sistema digestivo: náuseas, vómitos Efectos neurocognitivos Relacionados al pelo: caída y alteraciones del cabello Alteraciones metabólicas: ganancia de peso, irregularidad menstrual Teratogenicidad: relacionada a la dosis (defecto del cierre del tubo neural, malformaciones craneofaciales y otras) Alteraciones hematológicas: trombocitopenia	Hepatotoxicidad, pancreatitis, discrasia sanguínea	Aumenta VPA: salicilato Disminuyen VPA: PB, PHT, CBZ, LTG	VPA aumenta el epóxido de CBZ, LTG, PB y zidovudina
Relacionados al SNC: somnolencia, vértigo, fatiga y psicosis	Constricción concéntrica del campo visual	No interacciona con otros fármacos	VGB disminuye PHT (20%)

Este es un resumen de algunas de las fuentes de información enumeradas a continuación y contiene información clave para el uso clínico de esos fármacos antiepilépticos.
Debido a las considerables variaciones en las indicaciones, dosis, vías de administración y efectos secundarios, la información contenida en este documento no se opone a la lectura de los prospectos de los productos.

1. Panayiotopoulos CP. Antiepileptic drugs, pharmacopeia. Londres: Springer-Verlag, 2011.
2. Patsalos PN, Bourgeois BFD. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs. 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
3. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3. ed. Oxford: Wiley Blackewll, 2010.

Casa Leitura Médica
Rua Rui Barbosa, 649
Bela Vista – São Paulo, SP
CEP 01326-010 – Telefax: (11) 3151-2144
E-mail: contato@lmedica.com.br